(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292573 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.27

(22) Дата подачи заявки
2021.03.19

(51) Int. Cl. ***A61K 31/395*** (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 403/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ MDM2, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/991,763; 63/123,315**
(32) **2020.03.19; 2020.12.09**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/023233**
(87) **WO 2021/188948 2021.09.23**

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

(72) Изобретатель:
Цзи Нань, Вайсс Мэттью М., Чжэн Сяочжан, Чжу Сяо (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям и способам полезным для модулирования белка - гомолога двойной минуты 2 мыши ("MDM2") посредством убиквитининирования и/или разложения с помощью соединений согласно настоящему изобретению.

202292573 A1

202292573 A1

СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ MDM2, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 63/123315, поданной 9 декабря 2020 г., и предварительной заявке U.S. № 62/991763, поданной 19 марта 2020 г., содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимым для модулирования белка - гомолога двойной минуты 2 мыши ("MDM2") посредством убиквитинирования и/или разложения с помощью соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и к способам применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

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

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

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

UPP используют для индуцирования селективного разложения белков, включая использование слияния белков с искусственно убиквитинированными целевыми белками и синтетическими малыми молекулами-зондами, для индуцирования зависимого от протеасомы разложения. Бифункциональные соединения, состоящие из лиганда, связывающего целевой белок, и лиганда E3-убиквитинлигазы, индуцируют опосредуемое протеасомой разложение выбранных белков путем их рекрутмента в E3-убиквитинлигазу и последующего убиквитинирования. Эти подобные лекарственным средствам молекулы

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

В данной области техники постоянно необходимы эффективные средства лечения заболеваний, в особенности, гиперплазии и рака, такого как рак молочной железы. Однако неспецифическое воздействие и неспособность направленно действовать и модулировать одновременно белки определенных классов, такие как факторы транскрипции, является препятствием при разработке эффективных противораковых средств. Малые молекулы-терапевтические средства, которые эффективно используют разложение белка, опосредуемое Е3-лигазой, для направленного воздействия на связанные с раком белки, такие как гомолог двойной минуты 2 мыши ("MDM2"), являются перспективными в качестве терапевтических средств. Соответственно, сохраняется необходимость разработки соединений, которые являются средствами, обеспечивающими разложение MDM2, применимых в качестве терапевтических средств.

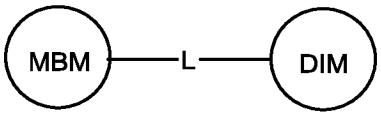
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым бифункциональным соединениям, которые обеспечивают рекрутинг белка MDM2 к Е3-убиквитинлигазе для разложения, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, которые применимы в качестве модуляторов направленного убиквитинирования MDM2, который затем разлагается и/или происходит его протекающее другим образом ингибирование с помощью бифункциональных соединений, описанных в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к одновалентным соединениям, которые применимы в качестве стимуляторов направленного убиквитинирования MDM2, которые затем разлагаются и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью одновалентных соединений, описанных в настоящем изобретении. Преимуществом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении,

заключается в том, что можно обеспечить широкий диапазон фармацевтической активности, соответствующей разложению/ингибированию MDM2. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем изобретении, в эффективном количестве для лечения или облегчения протекания заболевания, такого как рак, например, рак молочной железы.

Настоящее изобретение также относится к направленному разложению белка MDM2, осуществляемому путем применения бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые обеспечивают связывание связывающего цереблон фрагмента с лигандом, который связывает белок MDM2.

Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве средств, обеспечивающих разложение белка MDM2. Такие соединения описываются общей формулой I:



I

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

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения целого ряда заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с регуляцией путей передачи сигналов, в которых участвуют белок MDM2. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают описанные в настоящем изобретении.

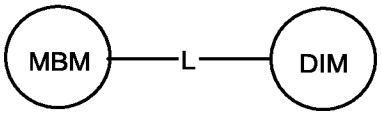
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для исследования участия белка MDM2 в биологических и патологических процессах; исследования путей внутриклеточной передачи сигналов, наблюдающихся в тканях организма; и сравнительного исследования новых ингибиторов MDM2 или средств, обеспечивающих разложение MDM2, или других регуляторов клеточного цикла, метастазирования, ангиогенеза и уклонения от иммунных клеток *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их композиции применимы в качестве средств, обеспечивающих разложение белка MDM2, и/или его ингибиторов. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обеспечивает разложение и/или ингибирование белка MDM2.

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



I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:
MBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, способный связывать белок MDM2;
L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с DIM; и
DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, такой как связывающий лигазу фрагмент (LBM), миметик лизина или атом водорода.

2. Соединения и определения

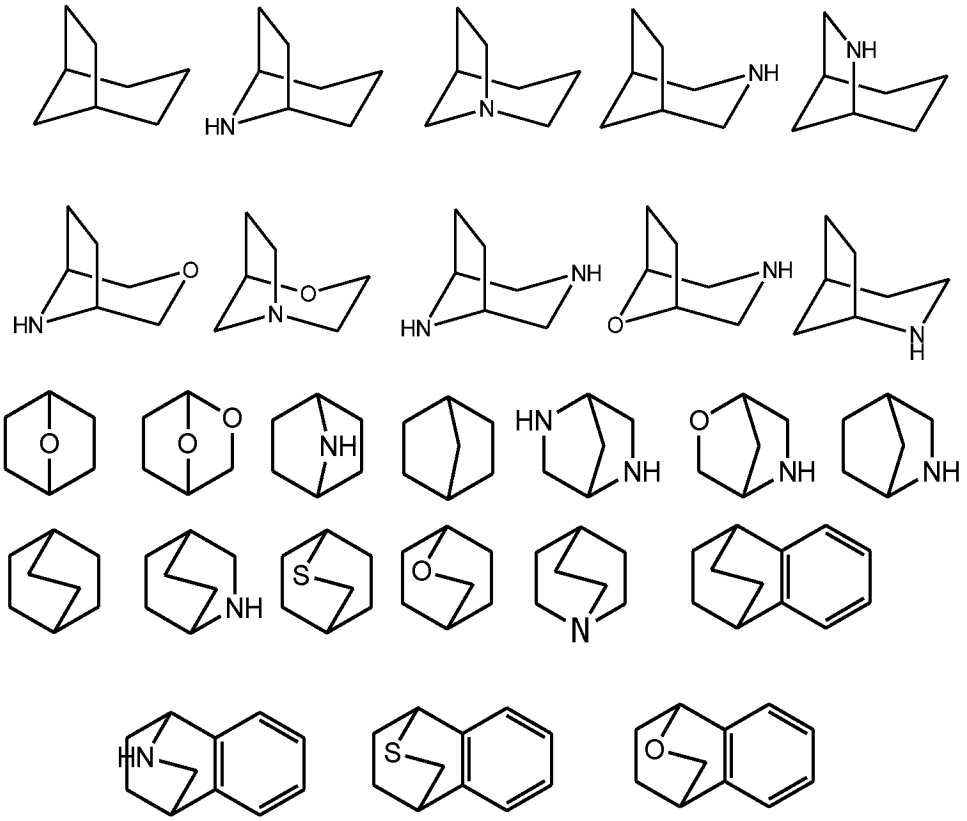
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают в общем описанные в настоящем изобретении и они дополнительно проиллюстрированы соединениями классов, подклассов и видов, раскрытых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, применимы приведенные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

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает линейную (т.е. неразветвленную) или

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

При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т.е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. В соответствии с определением IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии), "мостик" означает неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "голова мостика" означает любой атом каркаса кольцевой системы, который связан с тремя или большим количеством атомов каркаса (включая атомы водорода). В некоторых

вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома. независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или большее количество заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота, содержащийся в мостиковой бициклической группе, необязательно является замещенным. Типичные мостиковые бициклические группы включают:



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

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

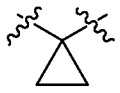
Термин "гетероатом" означает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота; или способный к замещению атом азота, содержащийся в гетероциклическом кольце, например,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

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

При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная C_1-C_8-углеводородная цепь (или C_1-C_6-углеводородная цепь)" означает двухвалентные, алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как это определено в настоящем изобретении.

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

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

При использовании в настоящем изобретении термин "циклопропиленил" означает двухвалентную циклопропильную группу, обладающую следующей структурой:  .

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

Термин "арил" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые

системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно содержащееся в системе кольцо является ароматическим, и где каждое содержащееся в системе кольцо содержит от 3 до 7 элементов кольца. Термин "арил" и термин "арильное кольцо" можно использовать взаимозаменяемым образом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения "арил" означает ароматическую кольцевую систему, которая включает, но не ограничивается только ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут содержать один или большее количество заместителей. При использовании в настоящем изобретении термин "арил" также включает группу, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством неароматических колец, такую как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

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

3(4H)-он. Гетероарильная группа может являться моно- или бициклической. Гетероарильное кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=O) или тиооксогрупп (=S). Термин "гетероарил" и термины "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический" можно использовать взаимозаменяемым образом, любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

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

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенный гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом и они также

включают группы, в которых гетероциклильное кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может являться моноциклической, бициклической, мостиковой бициклической или спироциклической. Гетероциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=O) или тиооксогрупп (=S). Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

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

Как описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Термин "замещенный" в общем означает, что один или большее количество атомов водорода, содержащиеся в указанном фрагменте, заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и если в любой указанной структуре более, чем один заместитель, выбранный из конкретной группы заместителей, может находиться в более, чем одном положении, то во всех положениях заместители могут являться одинаковыми или разными. Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин "стабильные" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые в основном не изменяются при условиях, предназначенных для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или большего количества целей, раскрытых в настоящем изобретении.

Подходящими одновалентными заместителями способного к замещению атома углерода, содержащегося "необязательно замещенной" группе независимо являются галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен с помощью R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен с помощью R°; -CH=CHPh, который может быть замещен с помощью R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-пиридил, который может быть замещен с помощью R°; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; -(линейный или разветвленный C_1-C_4-алкилен)O-$N(R^\circ)_2$; или -(линейный или разветвленный C_1-C_4-алкилен)C(O)O-$N(R^\circ)_2$, где каждый R° может являться замещенным, как это определено ниже, и независимо обозначает водород, алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R°, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, которое может являться замещенным, как это определено ниже.

Подходящими одновалентными заместителями R° (или кольца, образованного двумя независимыми R° вместе с промежуточными атомами) независимо являются галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(галоген-$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(галоген-$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-$

$_2$C(O)OH, -$(CH_2)_{0-2}$C(O)OR$^•$, -$(CH_2)_{0-2}$SR$^•$, -$(CH_2)_{0-2}$SH, -$(CH_2)_{0-2}$NH$_2$, -$(CH_2)_{0-2}$NHR$^•$, -$(CH_2)_{0-2}$NR$^•_2$, -NO$_2$, -SiR$^•_3$, -OSiR$^•_3$, -C(O)SR$^•$, -(линейный или разветвленный C_1-C_4-алкилен)C(O)OR$^•$ или -SSR$^•$, где каждый R$^•$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1-C_4-углеводородная группа, -CH$_2$Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители содержащегося в R° насыщенного атома углерода включают =O и =S.

Подходящие двухвалентные заместители насыщенного атома углерода, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают следующие: =O, =S, =NNR$^*_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, -O$(C(R^*_2))_{2-3}$O- или -S$(C(R^*_2))_{2-3}$S-, где в каждом случае R* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая C_1-C_6-углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними способными к замещению атомами углерода, содержащимися в "необязательно замещенной" группе, включают: -O$(CR^*_2)_{2-3}$O-, где в каждом случае R* независимо выбран из водорода, алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители содержащейся в R* алифатической группы включают галоген, -R$^•$, -(haloR$^•$), -OH, -OR$^•$, -O(haloR$^•$), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR$^•$, -NH$_2$, -NHR$^•$, -NR$^•_2$ или -NO$_2$, где каждый R$^•$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из алифатической C_1-C_4-углеводородной группы, -CH$_2$Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

Подходящие двухвалентные заместители способного к замещению атома азота, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ или $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; где каждый $R^{\dagger}$ независимо обозначает водород, алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, незамещенный -OPh, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых $R^{\dagger}$, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

Подходящими заместителями содержащейся в $R^{\dagger}$ алифатической группы независимо являются галоген, $-R^{\bullet}$, -(галоген-$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(галоген-$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^{\bullet}$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из алифатической C_1-C_4-углеводородной группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

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

нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т.п.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1\text{-}C_4\text{-алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. В некоторых вариантах осуществления для удобства и/или простоты очистки проводят очистку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, находящихся в форме солей, например, с использованием во время проведения хроматографии кислотной или щелочной подвижной фазы. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, находящиеся в форме солей, образующихся во время проведения очистки с помощью хроматографии, входят в объем настоящего изобретения и они совершенно очевидны для специалистов в данной области техники.

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и E-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме того, если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Так, например, в объем настоящего изобретения входят соединения, обладающие предлагаемыми в настоящем изобретении структурами, включающими структуры, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на обогащенный посредством ^{13}C или ^{14}C углерод. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа, в качестве образцов для биологических исследований или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

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

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор" определен, как соединение, которое связывается с белком MDM2 и/или ингибирует его при измеримом сродстве. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC_{50} и/или константы связывания, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

При использовании в настоящем изобретении термин "средство, обеспечивающее разложение" определен, как гетеробифункциональное соединение, которое связывается и с белком MDM2, и с E3-лигазой, и/или ингибирует их при измеримом сродстве, это приводит к убиквитинированию и последующему разложению белка MDM2. В некоторых вариантах

осуществления средство, обеспечивающее разложение, обладает значением DC_{50}, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ. При использовании в настоящем изобретении термин "одновалентное" означает соединение, обеспечивающее разложение, не содержащее дополнительный связывающий Е3-лигазу фрагмент.

К соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент. Следует понимать, что такие соединения применимы в качестве визуализирующих средств. Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что поддающийся обнаружению фрагмент можно присоединить к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, через подходящий заместитель. При использовании в настоящем изобретении термин "подходящий заместитель" означает фрагмент, к которому можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент с помощью ковалентной связи. Такие фрагменты хороши известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники и они включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и т.п. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть непосредственно присоединены к соединение, предлагаемому в настоящем изобретении, или они могут быть присоединены через соединяющую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить по реакции 1,3-циклоприсоединения азида и алкина, необязательно в присутствии катализатора на основе меди. Методики клик-химии известны в данной области техники и они включают описанные в публикациях Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99, и Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

При использовании в настоящем изобретении термин "поддающийся обнаружению фрагмент" и термин "метка" используют взаимозаменяемым образом и они означают любой фрагмент, который поддается обнаружению, например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоактивные изотопы (например, тритий, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S или ^{14}C), метки для проведения масс-спектрометрии и флуоресцентные метки, представляют собой

генерирующие сигнал "репортерные" группы, которые можно обнаружить без проведения дополнительных модификаций. Поддающиеся обнаружению фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

Термин "вторичная метка" при использовании в настоящем изобретении означает такие фрагменты, как биотин и различные антигены белков, в случае которых для получения поддающегося детектированию сигнала необходимо наличие вторичного промежуточного продукта. В случае биотина вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты стрептавидин-фермент. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы могут выступать в роли вторичных меток, поскольку при проведении исследования с помощью безизлучательного резонансного переноса энергии флуоресценции (РПЭФ) они обеспечивают перенос энергии к другой группе и вторая группа генерирует поддающийся обнаружению сигнал.

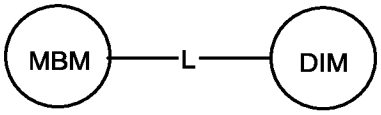
Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" при использовании в настоящем изобретении означают фрагменты, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают,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

Термин "метка для проведения масс-спектрометрии" при использовании в настоящем изобретении означает любой фрагмент, который можно однозначно обнаружить на основании его массы с использованием методик обнаружения с помощью масс-спектрометрии (МС). Примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают метки, высвобождающие электрофор, такие как N-[3-[4'-[(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]-изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфенокси)]-метилацетофенон и их производные. Методики синтеза и использования таких меток для проведения масс-спектрометрии описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают, но не ограничиваются только ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды, обладающие различными длиной цепи и базовым составом, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры, обладающие различными длиной цепи и мономерным составом. В качестве меток для проведения масс-спектрометрии также можно использовать большое количество различных органических молекул, нейтральных и заряженных (биологических молекул или синтетических соединений), обладающих массой, находящейся в подходящем диапазоне (100-2000 Да).

Термины "измеримое сродство" и "измеримое ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означают, что существует измеримое различие активности белка MDM2 в образце, содержащем соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащую его композицию, и белок MDM2, и активности белка MDM2 в эквивалентном образце, содержащем белок MDM2 и не содержащем указанное соединение или содержащую его композицию.

3. Описание типичных вариантов осуществления:

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



I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

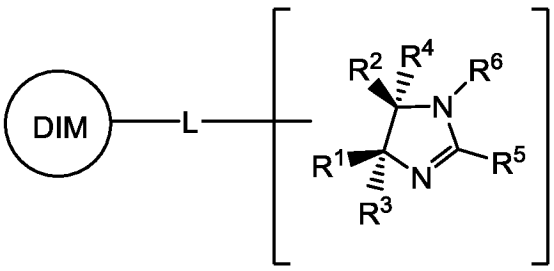
MBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, способный связывать белок MDM2;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с DIM; и

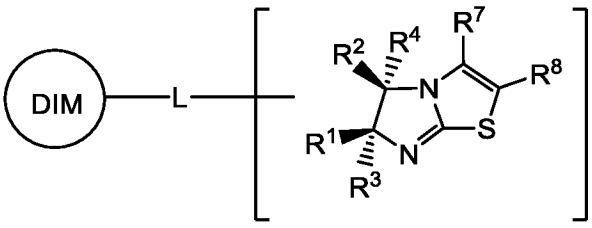
DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, такой как связывающий лигазу фрагмент (LBM), миметик лизина или атом водорода.

Связывающий MDM2 фрагмент (MBM)

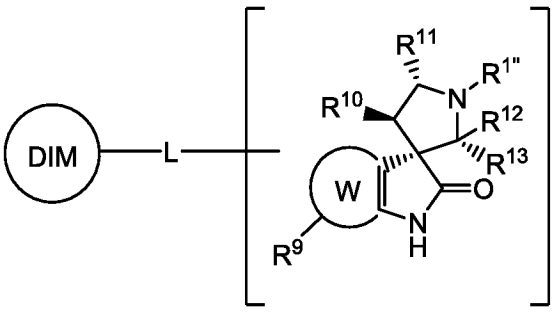
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой MBM представляет собой соединение формулы I-aaa-1, I-aaa-2, I-aaa-3, I-aaa-4, I-aaa-5, I-aaa-6, I-aaa-7, I-aaa-8, I-aaa-9, I-aaa-10, I-aaa-11, I-aaa-12, I-aaa-13, I-aaa-14, I-aaa-15, I-aaa-16, I-aaa-17, I-aaa-18, I-aaa-19 или I-aaa-20 соответственно:



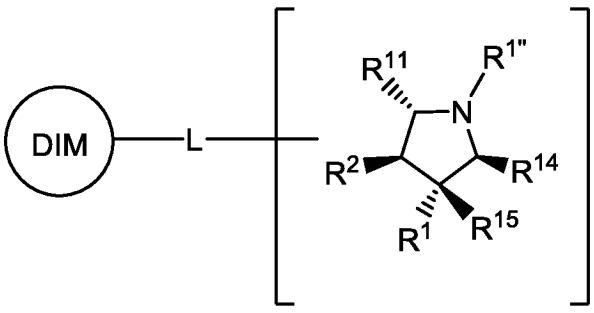
I-aaa-1



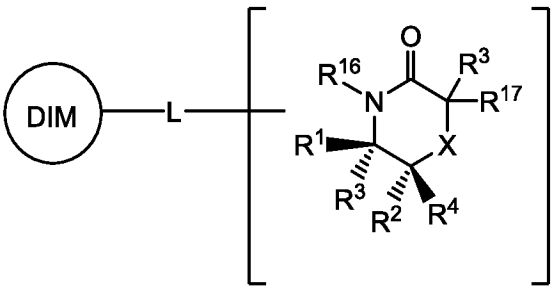
I-aaa-2



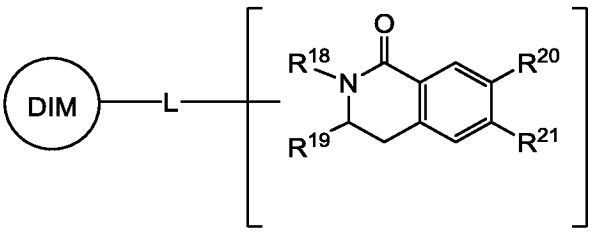
I-aaa-3



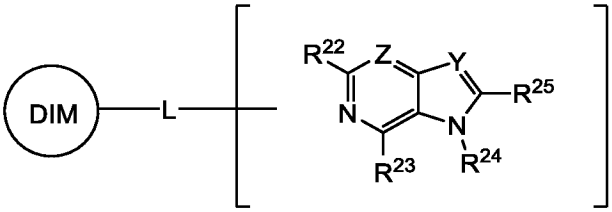
I-aaa-4



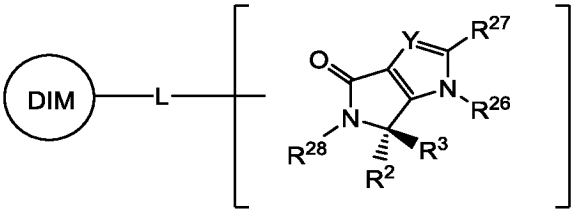
I-aaa-5



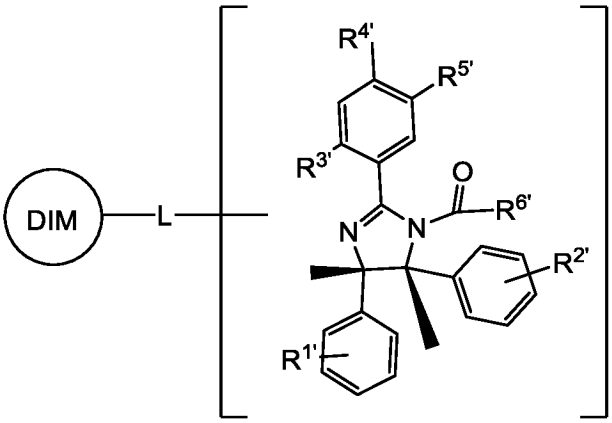
I-aaa-6



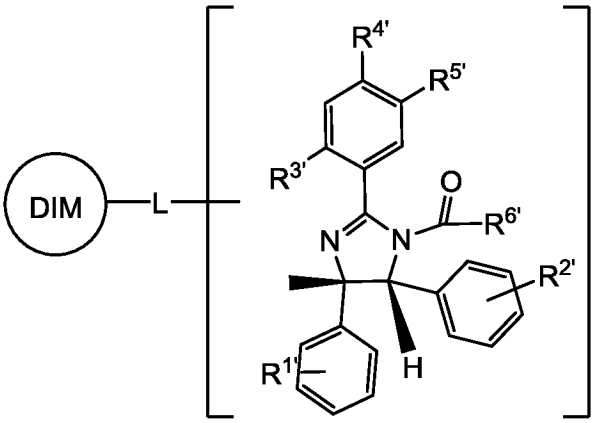
I-aaa-7



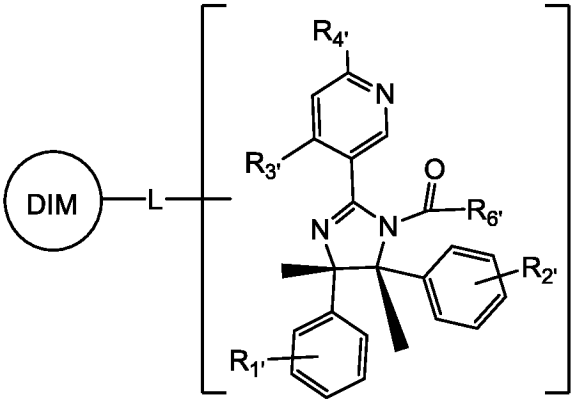
I-aaa-8



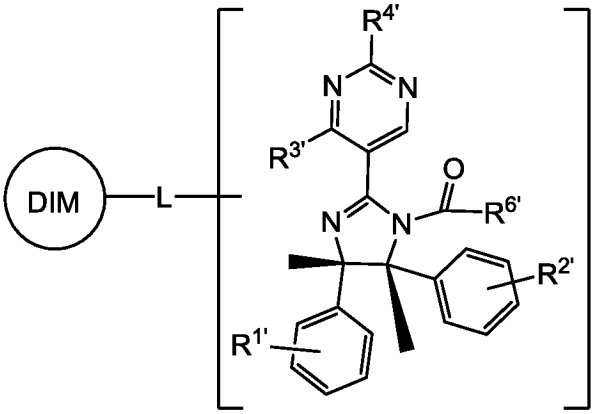
I-aaa-9



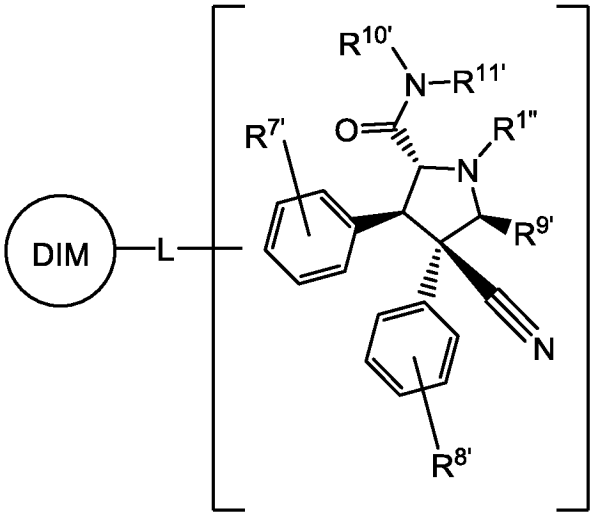
I-aaa-10

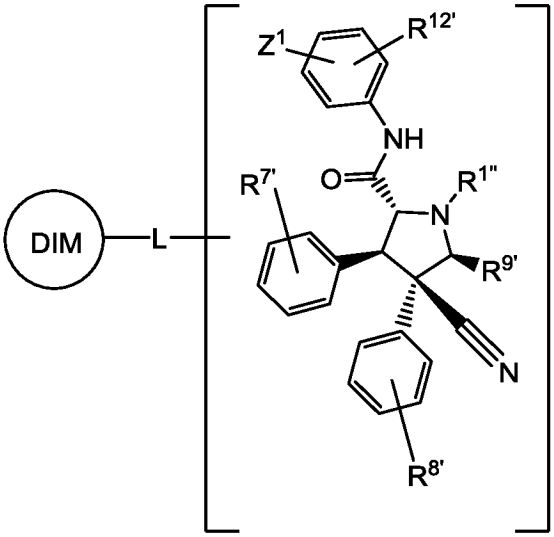


I-aaa-11

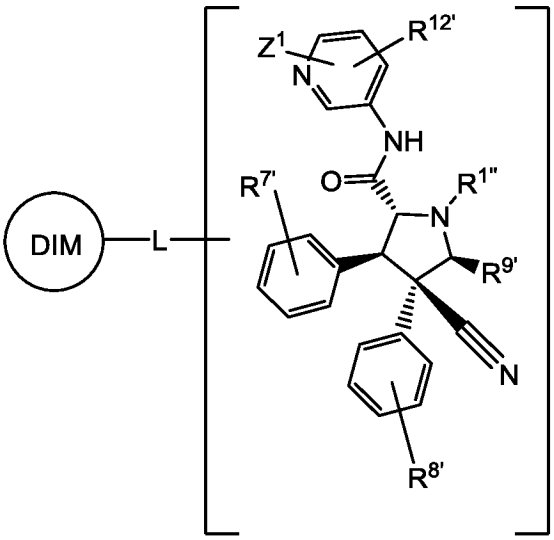


I-aaa-12

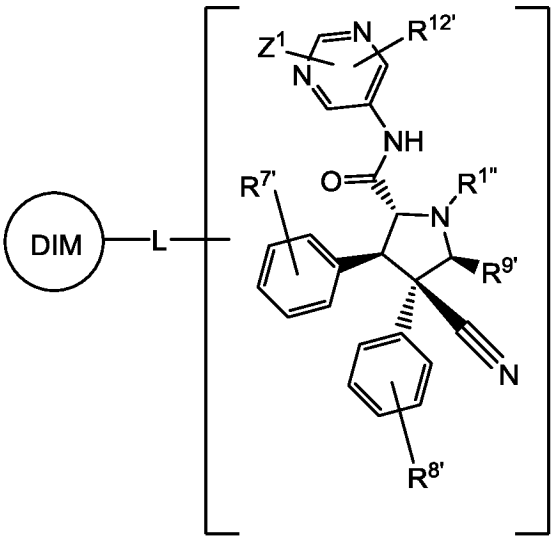




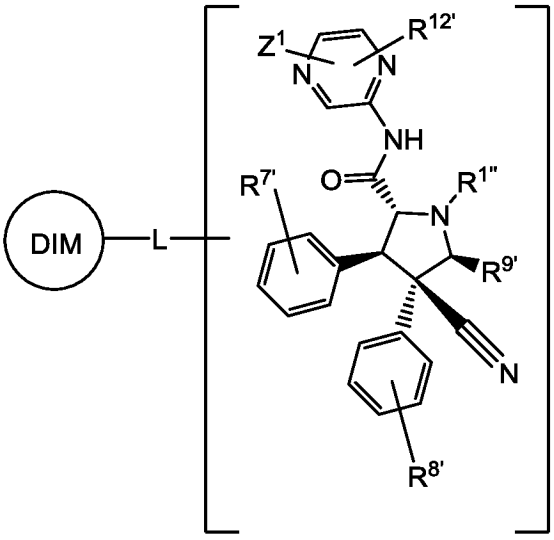
I-aaa-13



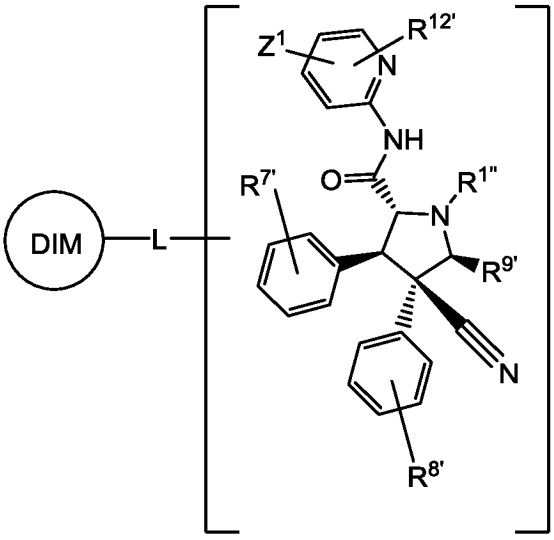
I-aaa-14



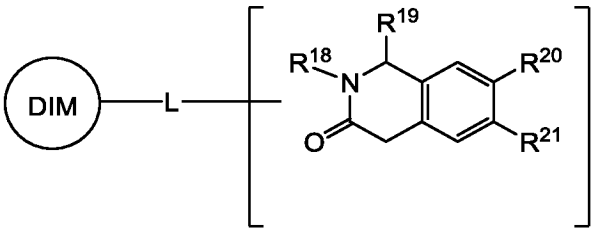
I-aaa-15



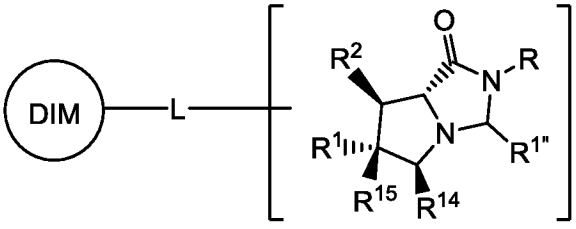
I-aaa-16



I-aaa-17



I-aaa-18



I-aaa-19

I-aaa-20

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и DIM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X выбран из $-CR_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ и -NR-;

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

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

Y и Z независимо выбраны из -CR= и -N=;

кольцо W представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из бензила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^1 и R^2 независимо обозначают необязательно замещенное моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6-алкила;

R^5 выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R, -C(O)OR и $-C(O)NR_2$;

R^7 выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^8 выбран из -C(O)R и R^A;

R^9 обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, содержащийся в кольце W, где каждый из заместителей независимо выбран из галогена и необязательно замещенной алифатической C_1-C_6-углеводородной группы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{11} обозначает -C(O)OR или $-C(O)NR_2$;

R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{14} обозначает R^A;

R^{15} обозначает -CN;

R^{16} выбран из R^A, -OR, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)R, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)OR, $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$N(R)S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2NR_2$;

R^{17} выбран из $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$;

R^{18} и R^{19} независимо выбраны из водорода и R^A;

R^{20} и R^{21} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена и -OR, или:

R^{20} и R^{21}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют конденсированное 5-7-членное частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-NR_2$, -OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$;

R^{24}, R^{26} и R^{28} независимо выбраны из водорода, R^A, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$ и $-S(O)_2NR_2$;

$R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо выбраны из галогена, -C≡CR, -CN, $-CF_3$ и $-NO_2$;

$R^{3'}$ обозначает -OR;

$R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, R^A, -CN, $-CF_3$, $-NR_2$, -OR, -SR и $-S(O)_2R$;

$R^{7'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из галогена;

$R^{8'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из водорода, галогена, R^A, -CN, -C≡CR, $-NO_2$ и -OR;

$R^{9'}$ обозначает R^A;

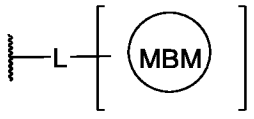
Z^1 выбран из водорода, галогена и -OR;

$R^{10'}$ и $R^{11'}$ независимо выбраны из водорода и R^A;

$R^{12'}$ выбран из -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$ и -S(O)R; и

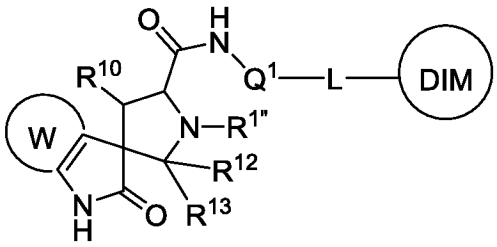
$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A.

Как это определено в настоящем изобретении и описано выше, если формула представлена с использованием квадратных скобок, например,

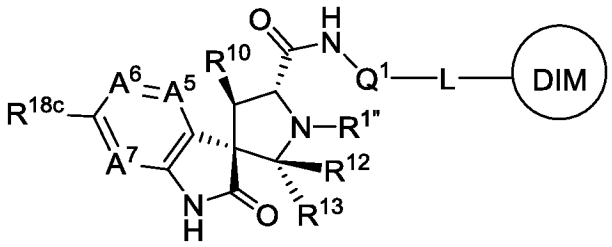


, то L присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы, содержащемуся в MBM, включая замещение или замену определенной группы, содержащейся в MBM.

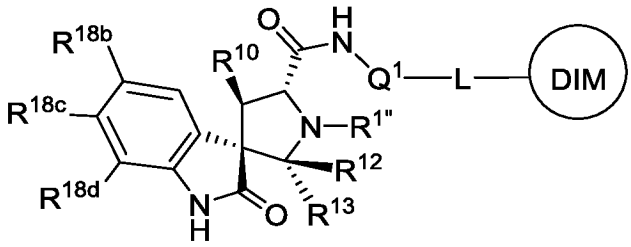
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой MBM представляет собой соединение формулы I-bbb-1, I-bbb-2 и I-bbb-3 соответственно:



I-bbb-1



I-bbb-2



I-bbb-3

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и DIM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

A^5 выбран из $-C(R^{18a})=$ и $-N=$;

A^6 выбран из $-C(R^{18b})=$ и $-N=$;

A^7 выбран из $-C(R^{18d})=$ и $-N=$;

R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} каждый независимо выбран из водорода, галоген, R^A и -OR;

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

кольцо W представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из бензила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы; и Q^1 обозначает необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из алкиленила, фениленила, гетероариленила, циалоалкиленила и гетероцикленила.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X выбран из $-CR_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ и -NR-.

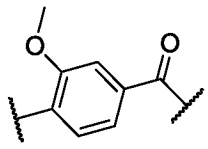
В некоторых вариантах осуществления X обозначает $-CR_2-$. В некоторых вариантах осуществления X обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления X обозначает -S-. В некоторых вариантах осуществления X обозначает -S(O)- . В некоторых вариантах осуществления X обозначает $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления X обозначает -NR-. В некоторых вариантах осуществления X обозначает $-CH_2-$.

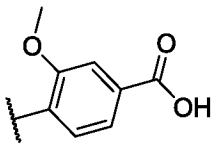
В некоторых вариантах осуществления X выбран из значений, указанных в Таблице 1.

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

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного

из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому, к которому они присоединены, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R обозначает  .

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Y и Z независимо выбраны из -CR= и -N=.

В некоторых вариантах осуществления Y обозначает -CR=. В некоторых вариантах осуществления Y обозначает -N=. В некоторых вариантах осуществления Z обозначает -CR=. В некоторых вариантах осуществления Z обозначает -N=.

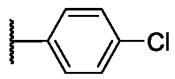
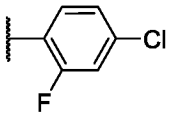
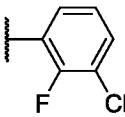
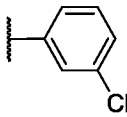
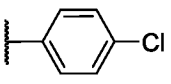
В некоторых вариантах осуществления Y и Z выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо W представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из бензила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо W представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления кольцо W представляет собой 5-6-членное конденсированное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо W выбрано из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1 и R^2 независимо обозначают необязательно замещенное моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6-алкила.

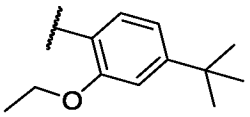
В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает C_1-C_6-алкил. В некоторых вариантах

осуществления R^3 обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает C_1-C_6-алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает метил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^5 выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает



.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^6 выбран из водорода, -C(O)R, -C(O)OR и -C(O)NR_2.

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает -C(O)NR_2. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает



.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^7 выбран из водорода и R^A.

В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает R^A.

В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенный 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^A выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^8 выбран из -C(O)R и R^A.

В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает R^A.

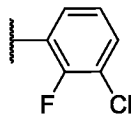
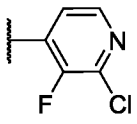
В некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^9 обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, содержащийся в кольце W, где каждый из заместителей независимо выбран из галогена и необязательно замещенной алифатической C_1-C_6-углеводородной группы.

В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает обеспечивающий монозамещение заместитель, содержащийся в кольце W. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает обеспечивающий дизамещение заместитель, содержащийся в кольце W. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает обеспечивающий тризамещение заместитель, содержащийся в кольце W. В некоторых вариантах осуществления каждый R^9 выбран из галогена и необязательно замещенной алифатической C_1-C_6-углеводородной группы. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

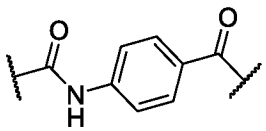
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

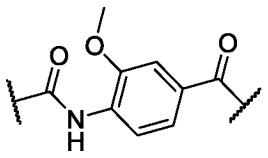
В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает необязательно замещенный 5-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает  .

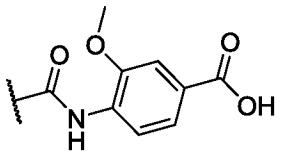
В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

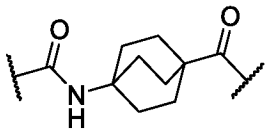
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{11} обозначает -C(O)OR или $-C(O)NR_2$.

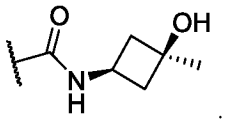
В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает -C(O)OH.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает  .

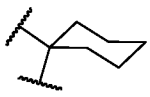
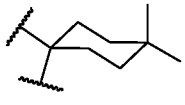
В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает  .

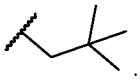
В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода и R^A, или R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13}, взятые вместе, образуют  .В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13}, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{14} обозначает R^A.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает  .

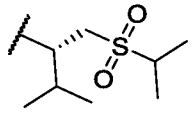
В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{15} обозначает -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает -CN.

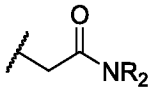
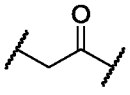
В некоторых вариантах осуществления R^{15} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{16} выбран из R^A, -OR, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)R, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)OR, $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$N(R)S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-$N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает  .

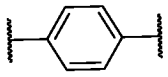
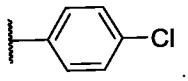
В некоторых вариантах осуществления R^{16} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{17} выбран из $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает $-(CR_2)_{0-6}-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^{17} выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{18} и R^{19} независимо выбраны из водорода и R^A.

В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{20} и R^{21} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена и -OR, или R^{20} и R^{21}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют конденсированное 5-7-членное частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает -OMe. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает -OiPr. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления R^{21}

обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает -OMe. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает -OiPr. В некоторых вариантах осуществления R^{20} и R^{21}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют конденсированное 5-7-членное частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^{20} и R^{21} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -NR_2, -OR, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают водород. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают R^A. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают галоген. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -$C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -NR_2. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -OR. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -$S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} обозначают -$S(O)_2NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{24}, R^{26} и R^{28} независимо выбраны из водорода, R^A, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)R, -$S(O)_2R$ и -$S(O)_2NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают водород. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают R^A. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают R^A -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают R^A. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают -C(O)NR_2. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают -$S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество R^{24}, R^{26} и R^{28} обозначают -$S(O)_2NR_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{24}, R^{26} и R^{28} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо выбраны из галогена, -C≡CR, -CN, -CF_3 и -NO_2.

В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает -C≡CR. В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает -CF_3. В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает -NO_2. В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ обозначает хлор. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает -C≡CR. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает -CF_3. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает -NO_2. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ обозначает хлор.

В некоторых вариантах осуществления $R^{1'}$ и $R^{2'}$ выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{3'}$ обозначает -OR.

В некоторых вариантах осуществления $R^{3'}$ обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления $R^{3'}$ обозначает -OEt.

В некоторых вариантах осуществления $R^{3'}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, R^A, -CN, $-CF_3$, $-NR_2$, -OR, -SR и $-S(O)_2R$.

В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают водород. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают галоген. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают R^A. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают -CN. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают -OR. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают -SR. В некоторых вариантах осуществления один или больше количество $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ обозначают $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления $R^{4'}$ обозначает трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления $R^{4'}$, $R^{5'}$ и $R^{6'}$ выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{7'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из галогена.

В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает обеспечивающий монозамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает обеспечивающий дизамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает обеспечивающий тризамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает хлор. В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ обозначает фтор.

В некоторых вариантах осуществления $R^{7'}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{8'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из водорода, галогена, R^A, -CN, -C≡CR, $-NO_2$ и -OR.

В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает обеспечивающий монозамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает обеспечивающий дизамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает обеспечивающий тризамещение заместитель. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает -C≡CR. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает хлор. В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ обозначает фтор.

В некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{9'}$ обозначает R^A.

В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ обозначает R^A.

В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Z^1 выбран из водорода, галогена и -OR.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления Z^1 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления Z^1 обозначает -OR.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{10'}$ и $R^{11'}$ независимо выбраны из водорода и R^A.

В некоторых вариантах осуществления $R^{10'}$ обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{10'}$ обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления $R^{11'}$ обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{11'}$ обозначает R^A.

В некоторых вариантах осуществления $R^{10'}$ и $R^{11'}$ выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{12'}$ выбран из -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -OR, -$S(O)_2$R, -$S(O)_2NR_2$ и -S(O)R.

В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -C(O)NR_2. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -$S(O)_2$R. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -$S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ обозначает -S(O)R.

В некоторых вариантах осуществления $R^{12'}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $R^{1''}$ выбран из водорода и R^A.

В некоторых вариантах осуществления $R^{1''}$ обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{1''}$ обозначает R^A. В некоторых вариантах осуществления $R^{1''}$ обозначает н-пентил. В некоторых вариантах осуществления $R^{1''}$ обозначает н-гексил.

В некоторых вариантах осуществления $R^{1''}$ выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, A^5 выбран из -C(R^{18a})= и -N=.

В некоторых вариантах осуществления A^5 обозначает -C(R^{18a})=. В некоторых вариантах осуществления A^5 обозначает -N=.

В некоторых вариантах осуществления A^5 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, A^6 выбран из -C(R^{18b})= и -N=.

В некоторых вариантах осуществления A^6 обозначает -C(R^{18b})=. В некоторых вариантах осуществления A^6 обозначает -N=.

В некоторых вариантах осуществления A^6 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, A^7 выбран из -C(R^{18d})= и -N=.

В некоторых вариантах осуществления A^7 обозначает $-C(R^{18d})=$. В некоторых вариантах осуществления A^7 обозначает $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления A^7 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

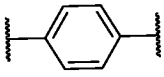
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} каждый независимо выбран из водорода, галоген, R^A и -OR.

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} обозначают водород. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} обозначают галоген. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} обозначают R^A. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} обозначают -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{18c} обозначает хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} выбраны из значений, указанных в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Q^1 обозначает необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из алкиленила, фениленила, гетероариленила, циалоалкиленила и гетероцикленила.

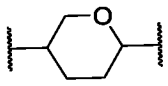
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает необязательно замещенный алкиленил. В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает необязательно замещенный гетероариленил. В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает необязательно замещенный циклоалкиленил. В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает необязательно замещенный гетероцикленил.

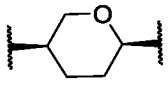
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

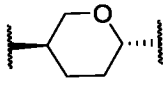
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

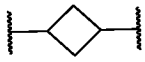
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

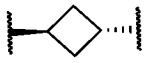
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

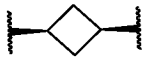
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

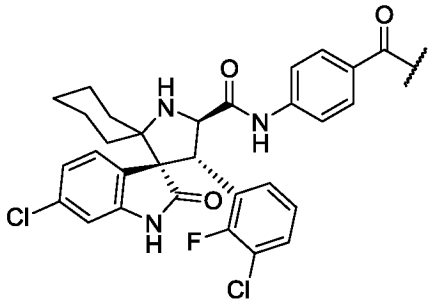
В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления Q^1 обозначает  .

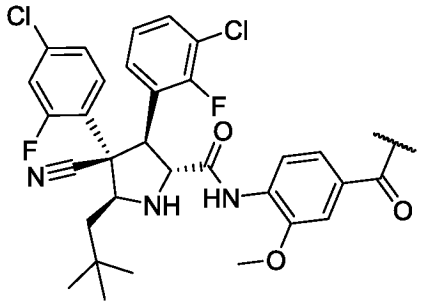
В некоторых вариантах осуществления Q^1 выбран из значений, указанных в Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



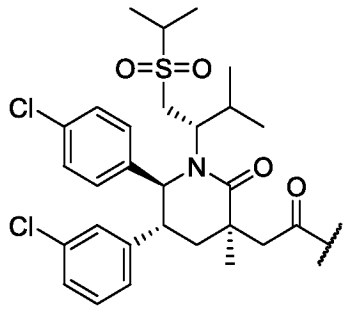
.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает

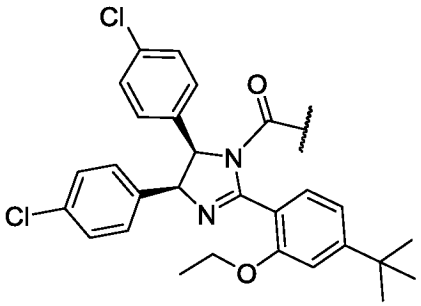


.

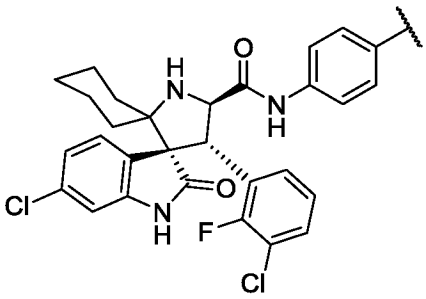
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



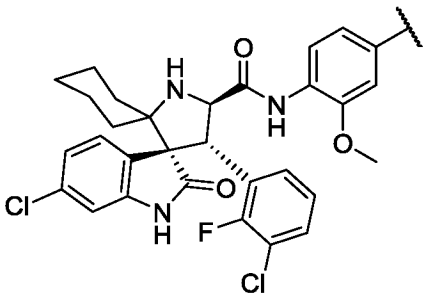
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



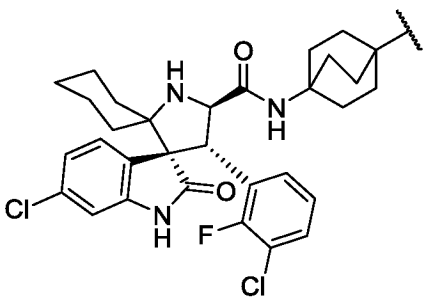
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



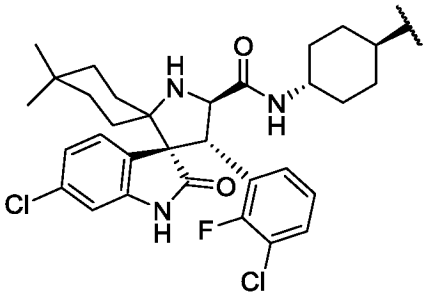
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает

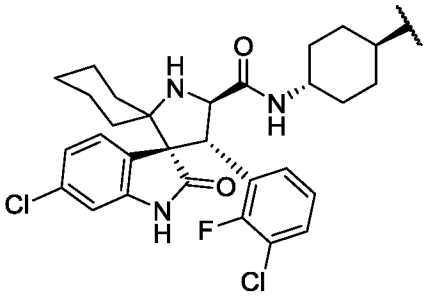


В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



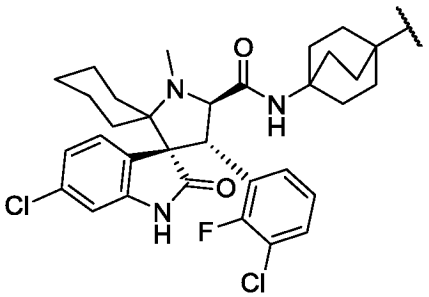
.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



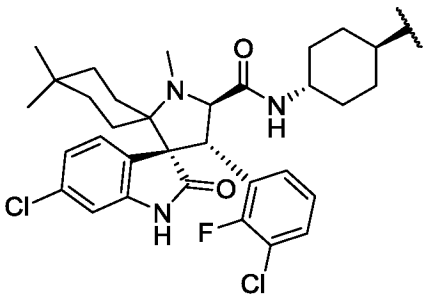
.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



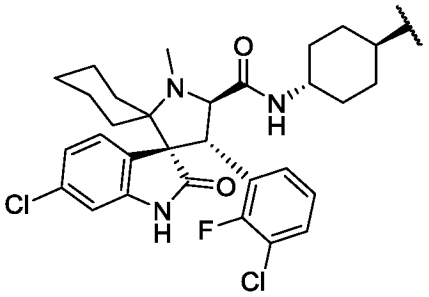
.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает

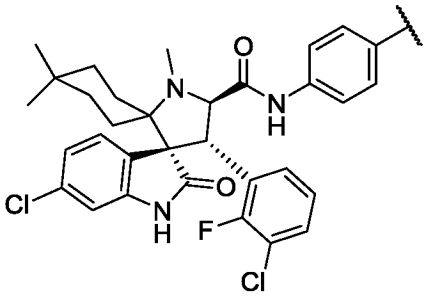


.

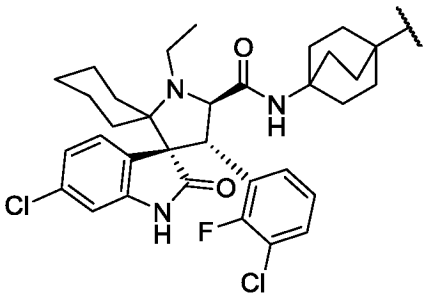
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



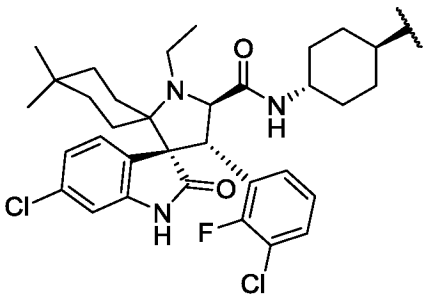
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



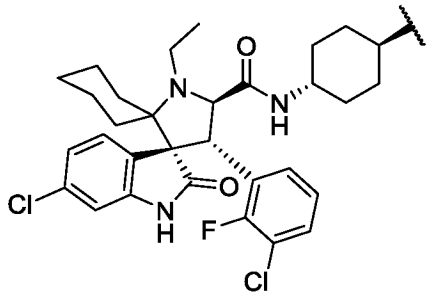
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



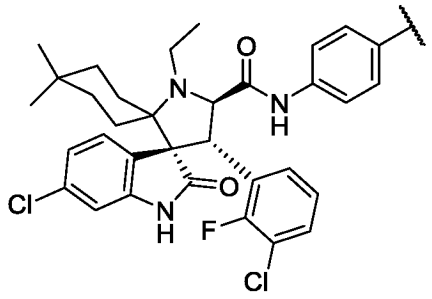
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



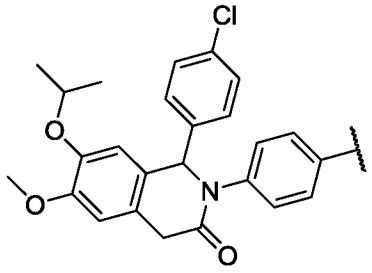
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



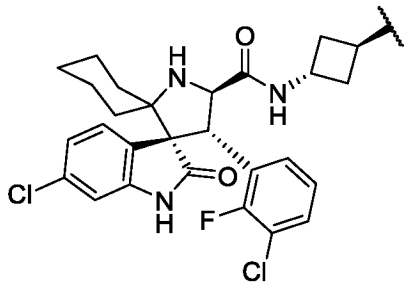
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



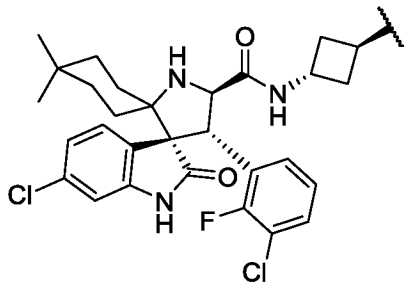
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



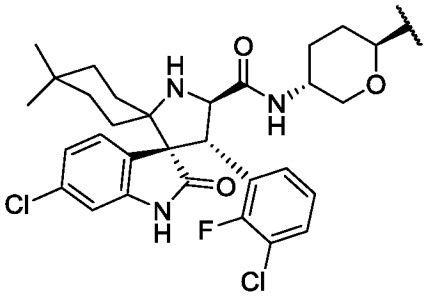
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



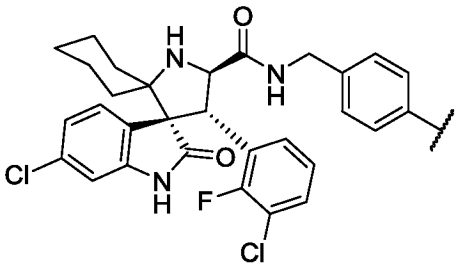
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



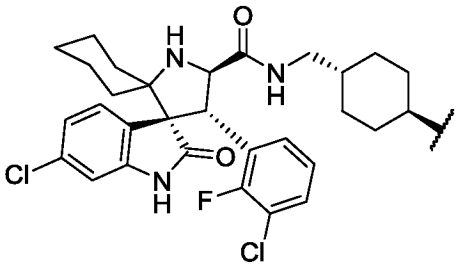
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



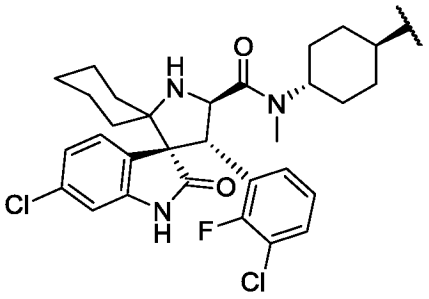
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



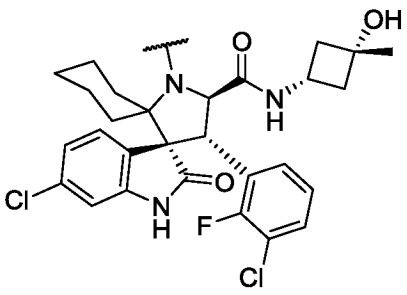
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



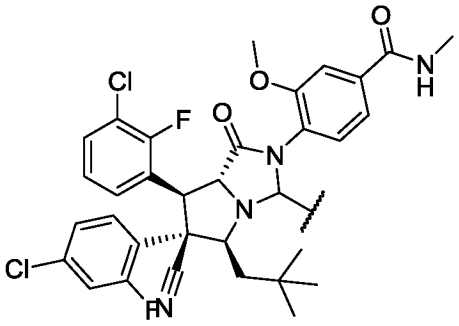
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



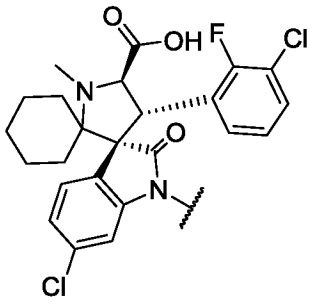
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



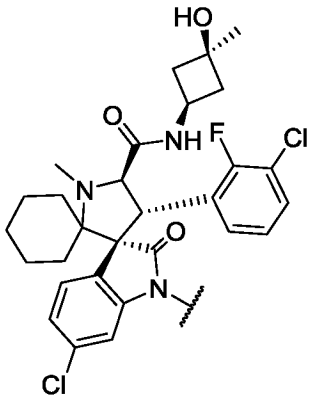
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



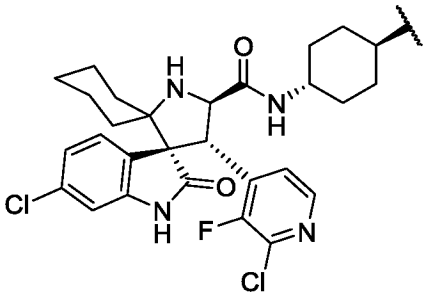
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



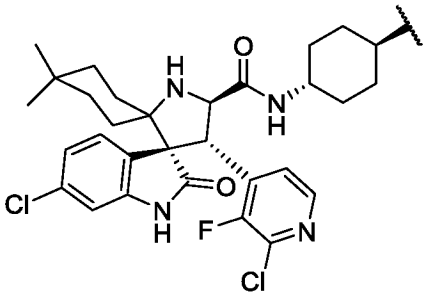
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



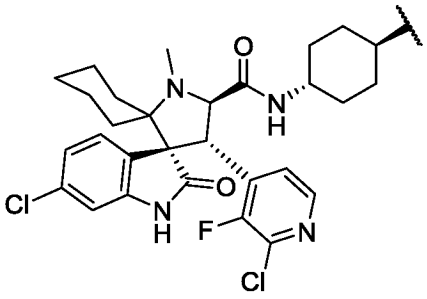
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



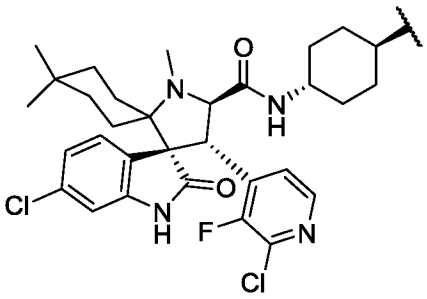
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



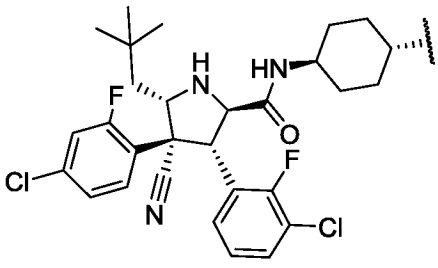
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



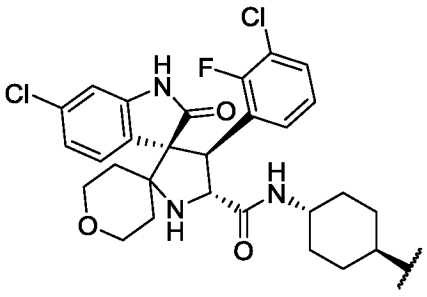
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



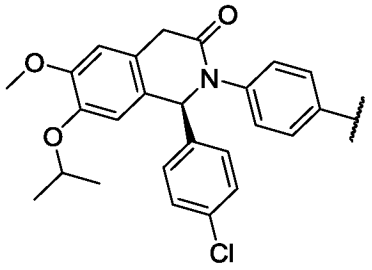
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



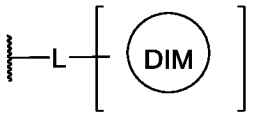
В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает

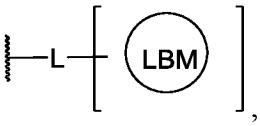


Связывающий лигазу фрагмент (LBM)

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает лиганд E3-лигазы.

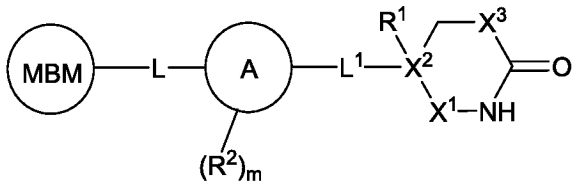
Как это определено в настоящем изобретении и описано ниже, если формула представлена с использованием квадратных скобок, например,



или


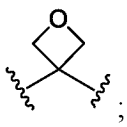
, то L присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы, содержащемуся в DIM или LBM, включая замещение или замену определенной группы, содержащейся в DIM или LBM.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-a:



I-a

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

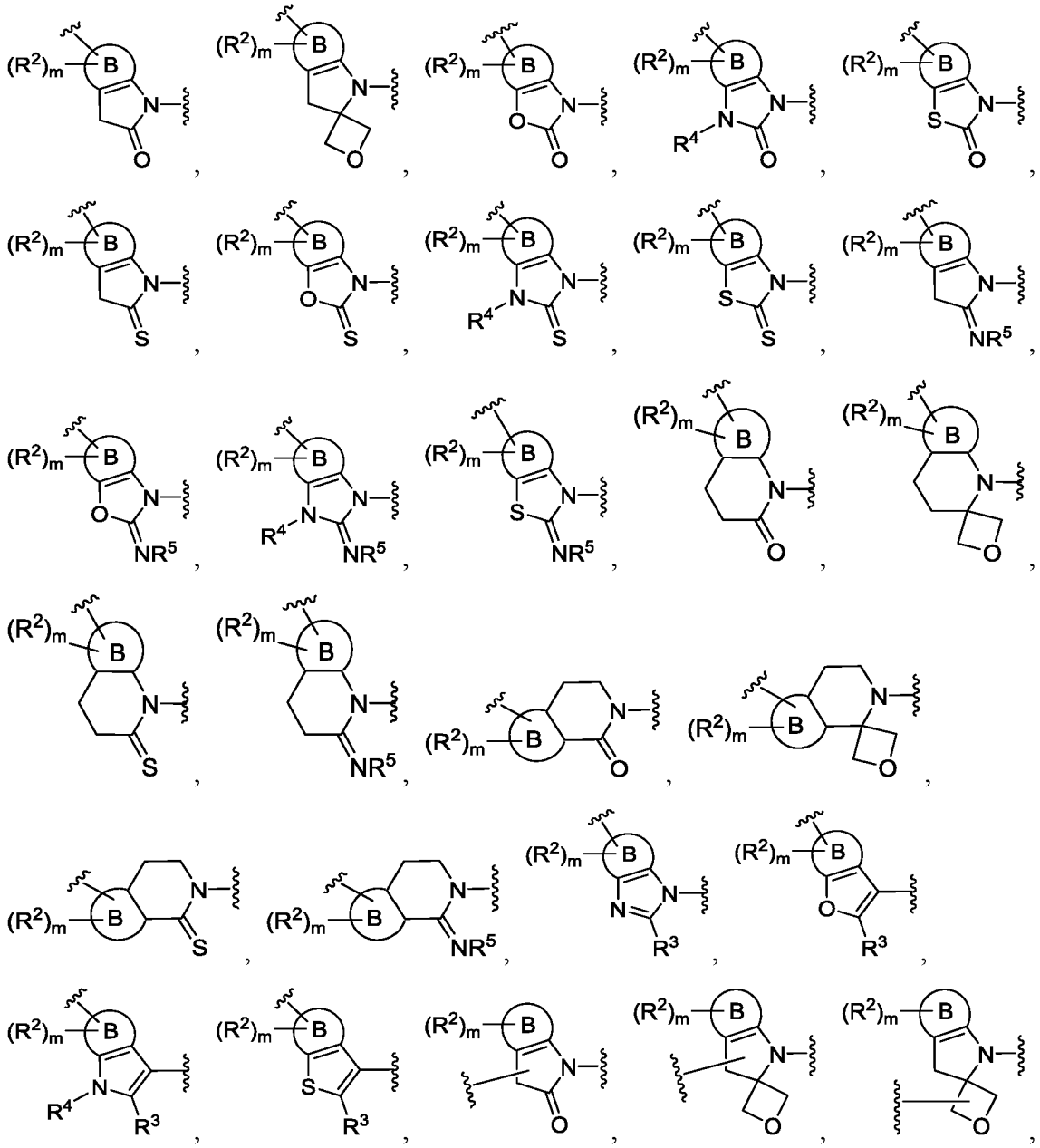
X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

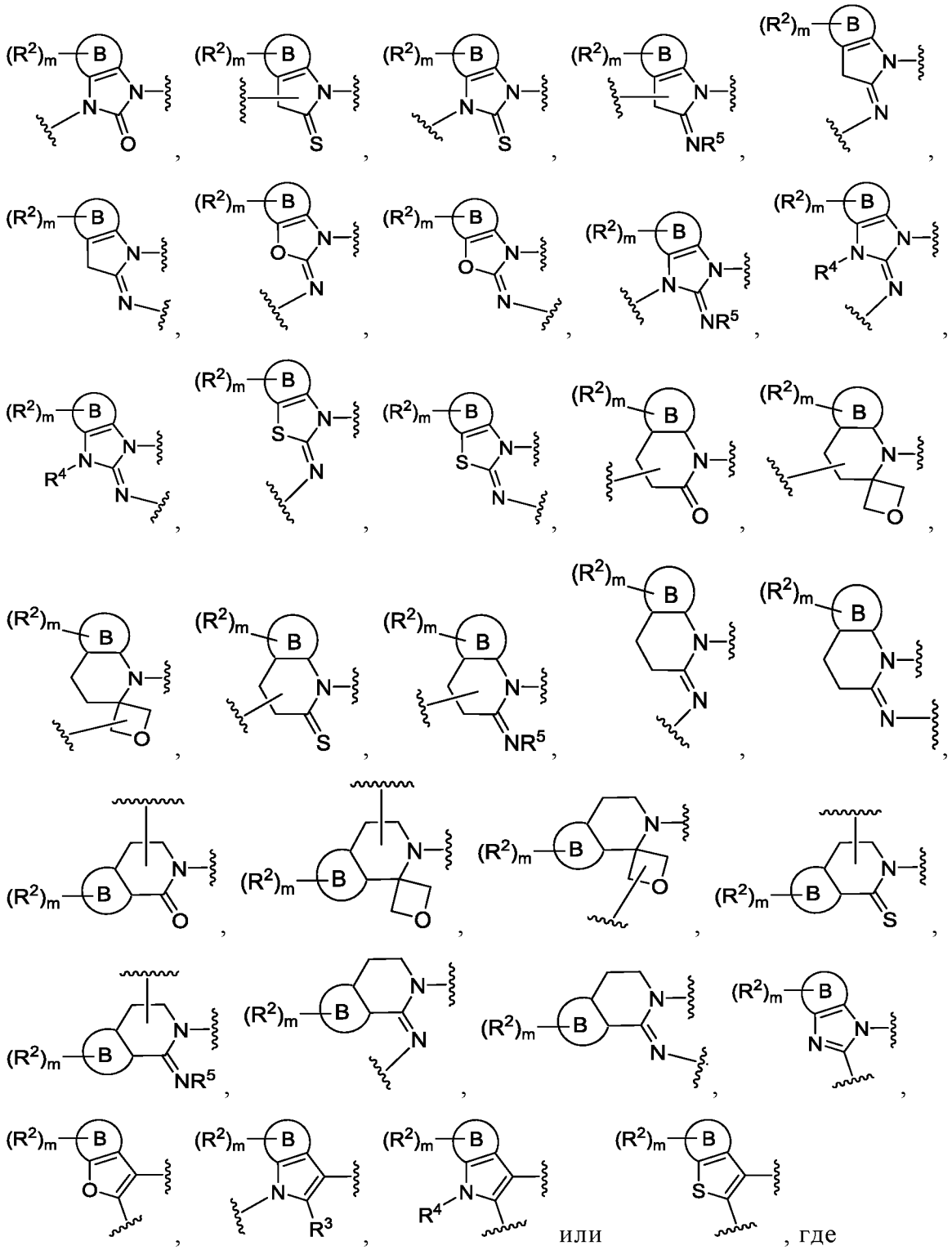
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -$N(R)_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)(NR_2)OR$, -$P(O)(NR_2)_2$, -$Si(OH)_2R$, -$Si(OH)(R)_2$, -$Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:





кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода,

кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, -OR, -$N(R)_2$, или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

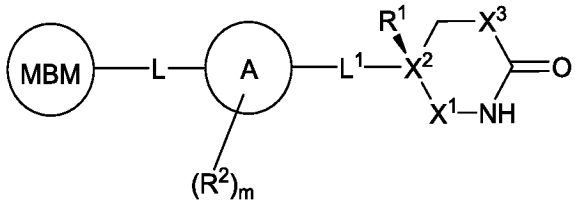
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

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

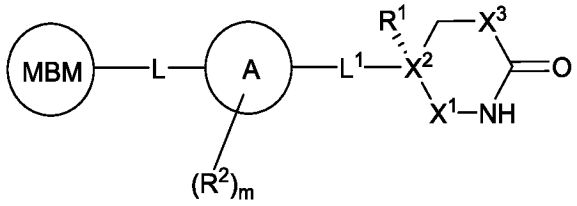
Если, указано, что положение присоединения -$(R^2)_m$ находится в кольце B, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения -$(R^2)_m$ может

находиться в кольце A, и им также может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце A, включая кольцо, с которым сконденсировано кольцо B. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R^4 или R^5, то R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R^3, то R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-a, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-a' или формулы I-a'':



I-a'

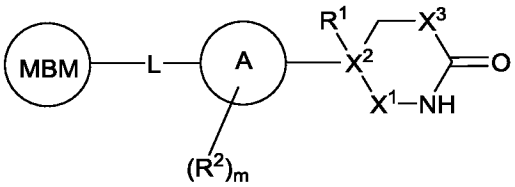


I-a''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

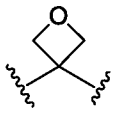
каждый из следующих: MBM, кольцо A, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-b:



I-b

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

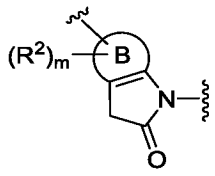
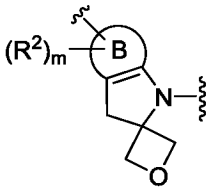
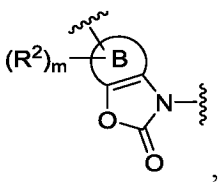
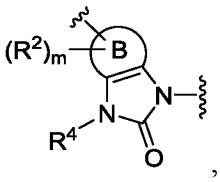
X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

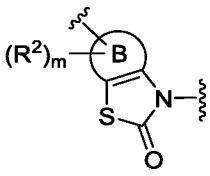
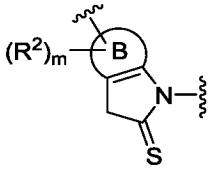
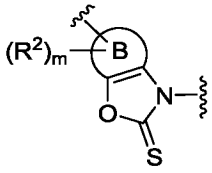
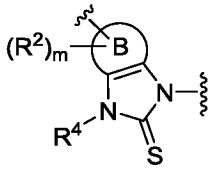
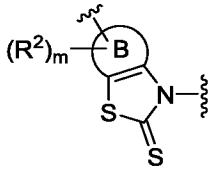
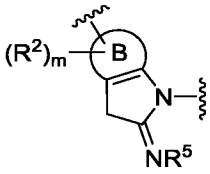
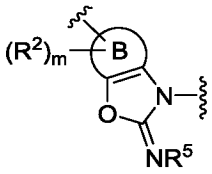
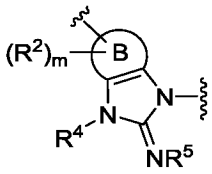
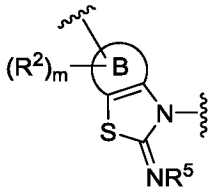
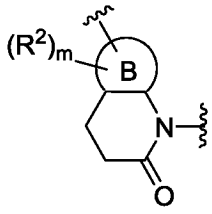
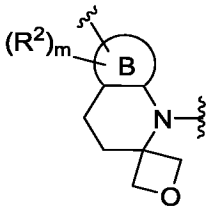
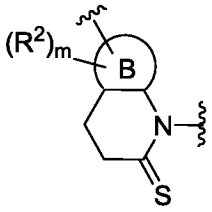
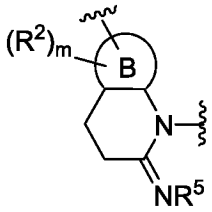
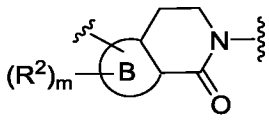
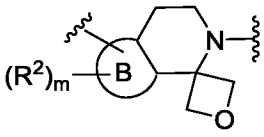
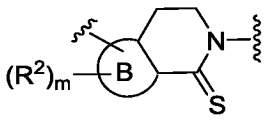
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

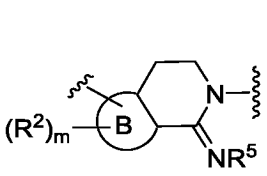
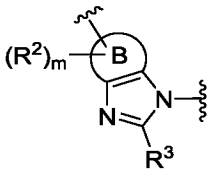
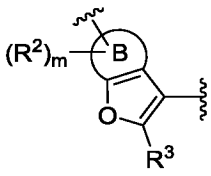
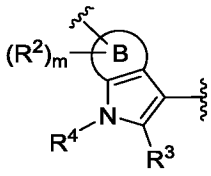
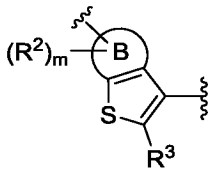
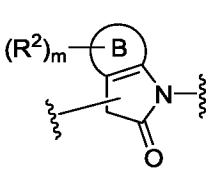
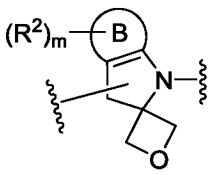
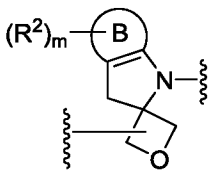
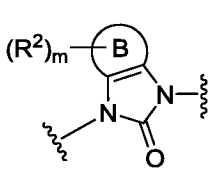
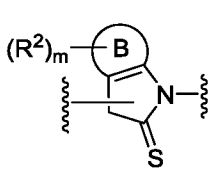
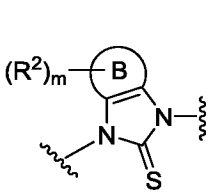
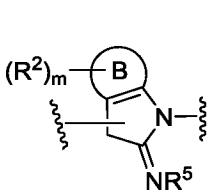
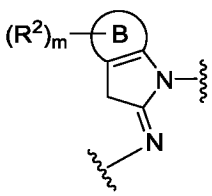
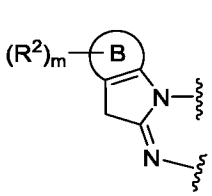
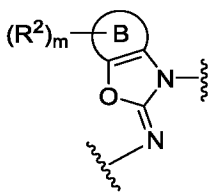
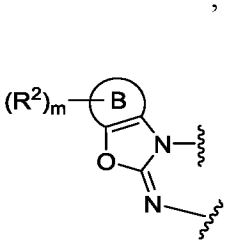
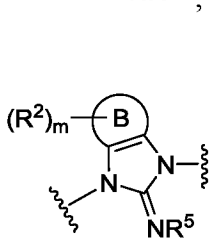
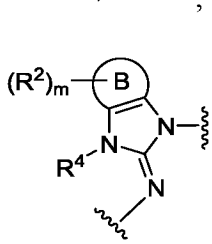
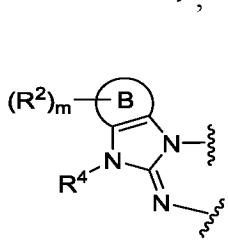
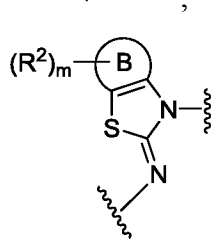
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

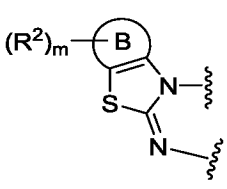
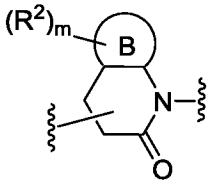
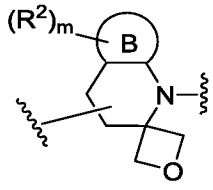
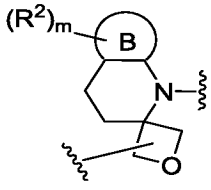
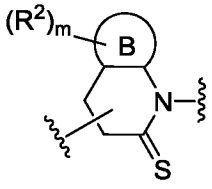
кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:

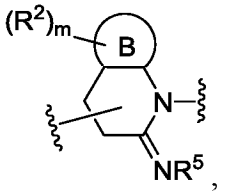
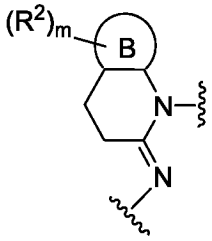
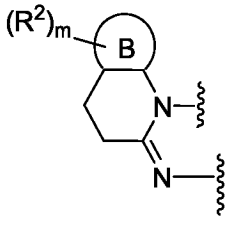
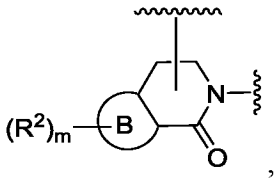
 , где кольцо B отличается от имидазольного или бензольного кольца,  ,  , где кольцо B отличается от бензольного кольца,  , где кольцо B отличается от бензольного кольца,

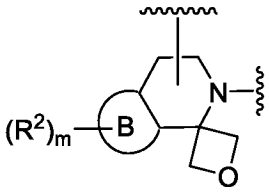
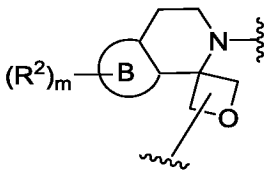
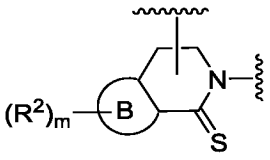
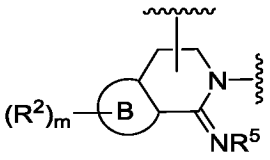














, где кольцо B отличается от бензольного кольца,


,

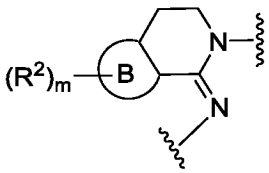
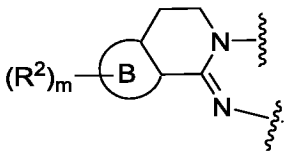
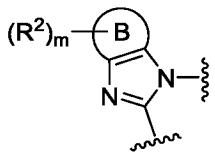
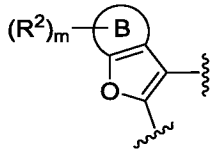
5

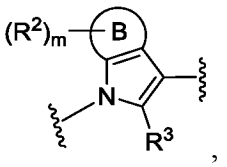
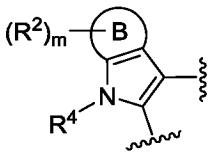
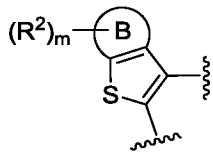





















 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  , или  , где

кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, -OR, $-N(R)_2$, или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

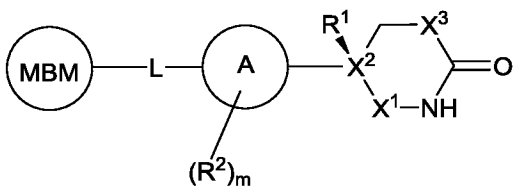
m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

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

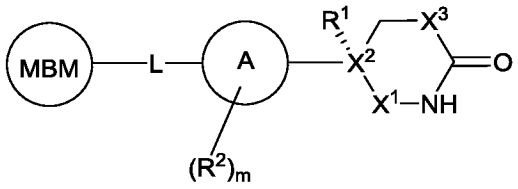
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце B, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения $-(R^2)_m$ может находиться в кольце A, и им также может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце A, включая кольцо, с которым сконденсировано кольцо B. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R^4 или R^5, то R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R^3, то R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-b, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-b' или формулы I-b'':



I-b'

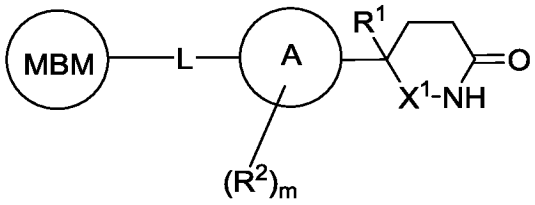


I-b''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

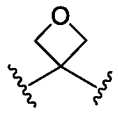
каждый из следующих: MBM, кольцо A, L, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-c:



I-c

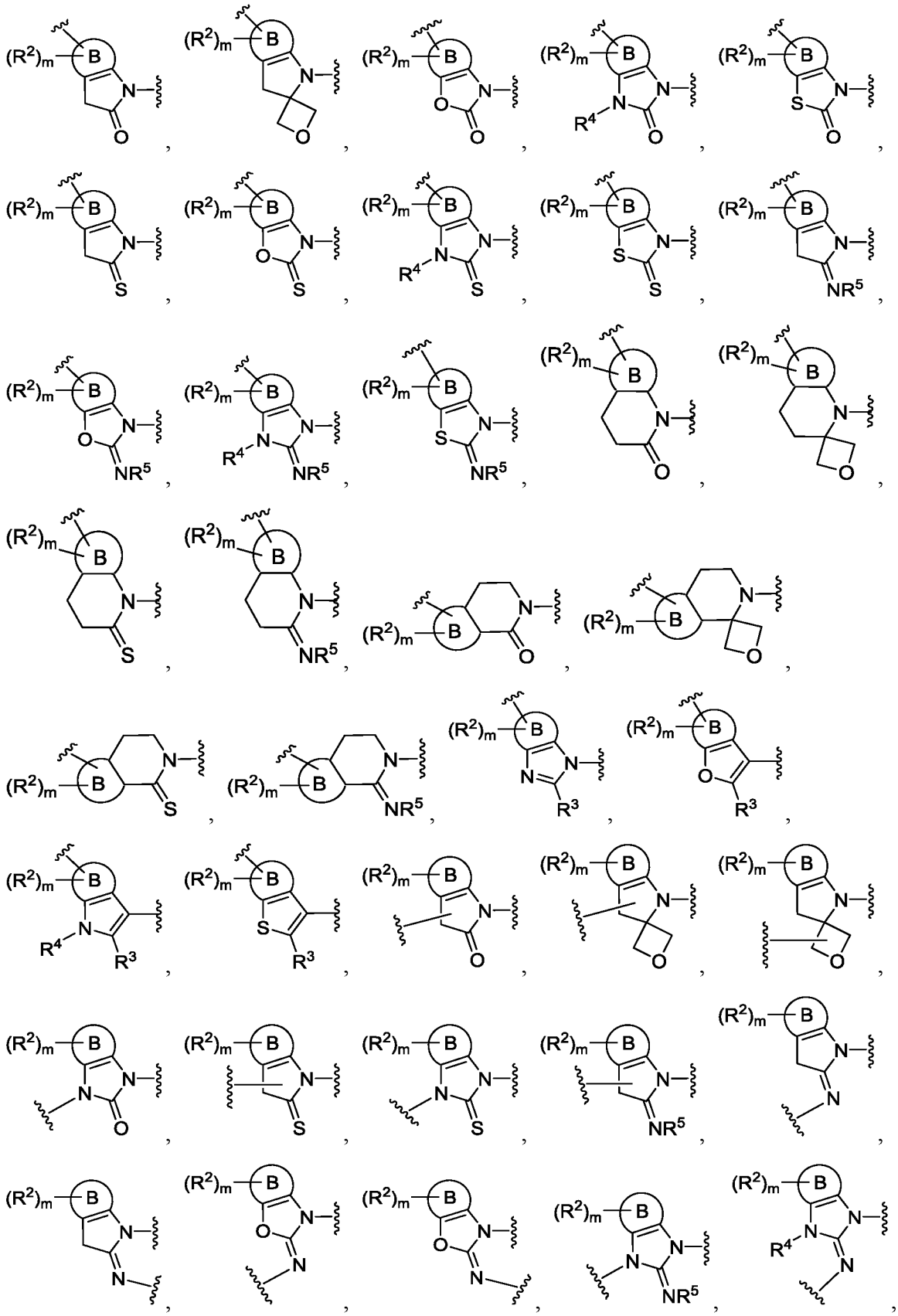
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

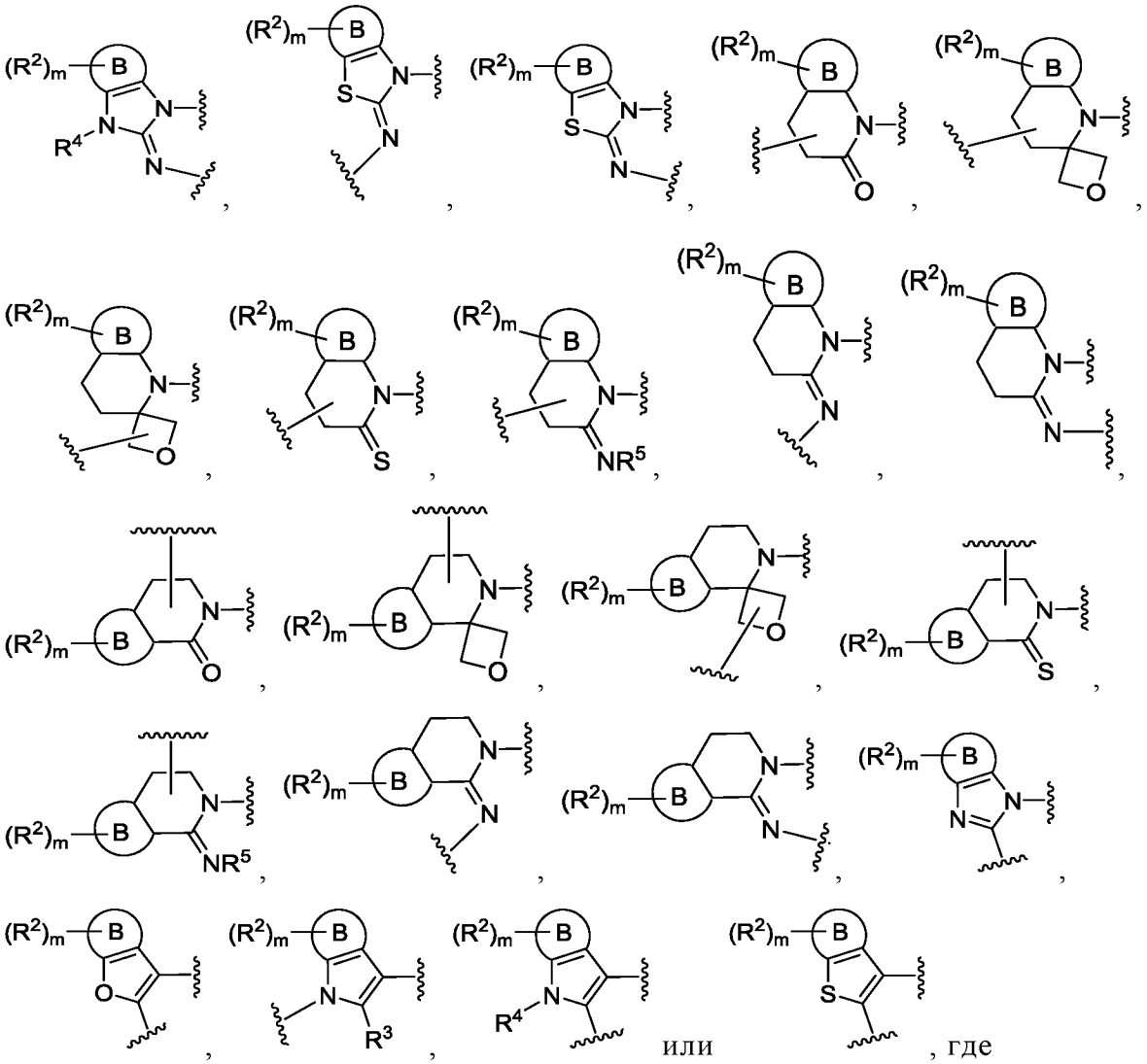
X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

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

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:





кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, -OR, $-N(R)_2$, или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

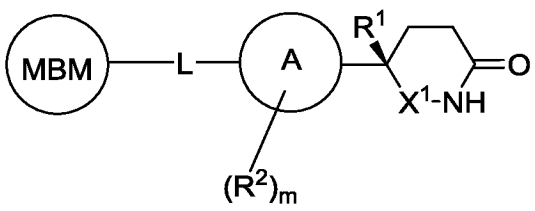
m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

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

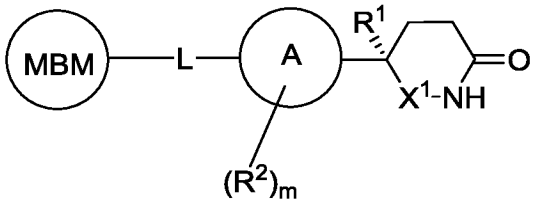
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце B, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения $-(R^2)_m$ может находиться в кольце A, и им также может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце A, включая кольцо, с которым сконденсировано кольцо B. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R^4 или R^5, то R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R^3, то R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-c, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-c' или формулы I-c'':



I-c'

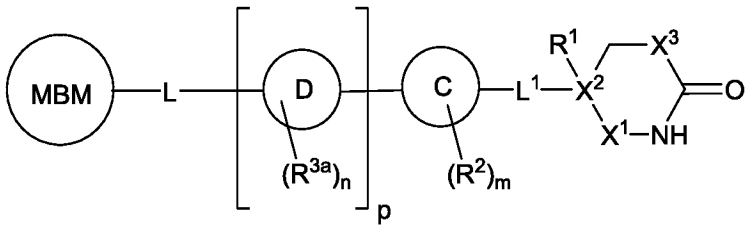


I-c''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

каждый из следующих: MBM, кольцо A, L, R^1, R^2, X^1 и m, является таким, как определено выше.

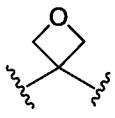
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-d:



I-d

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

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

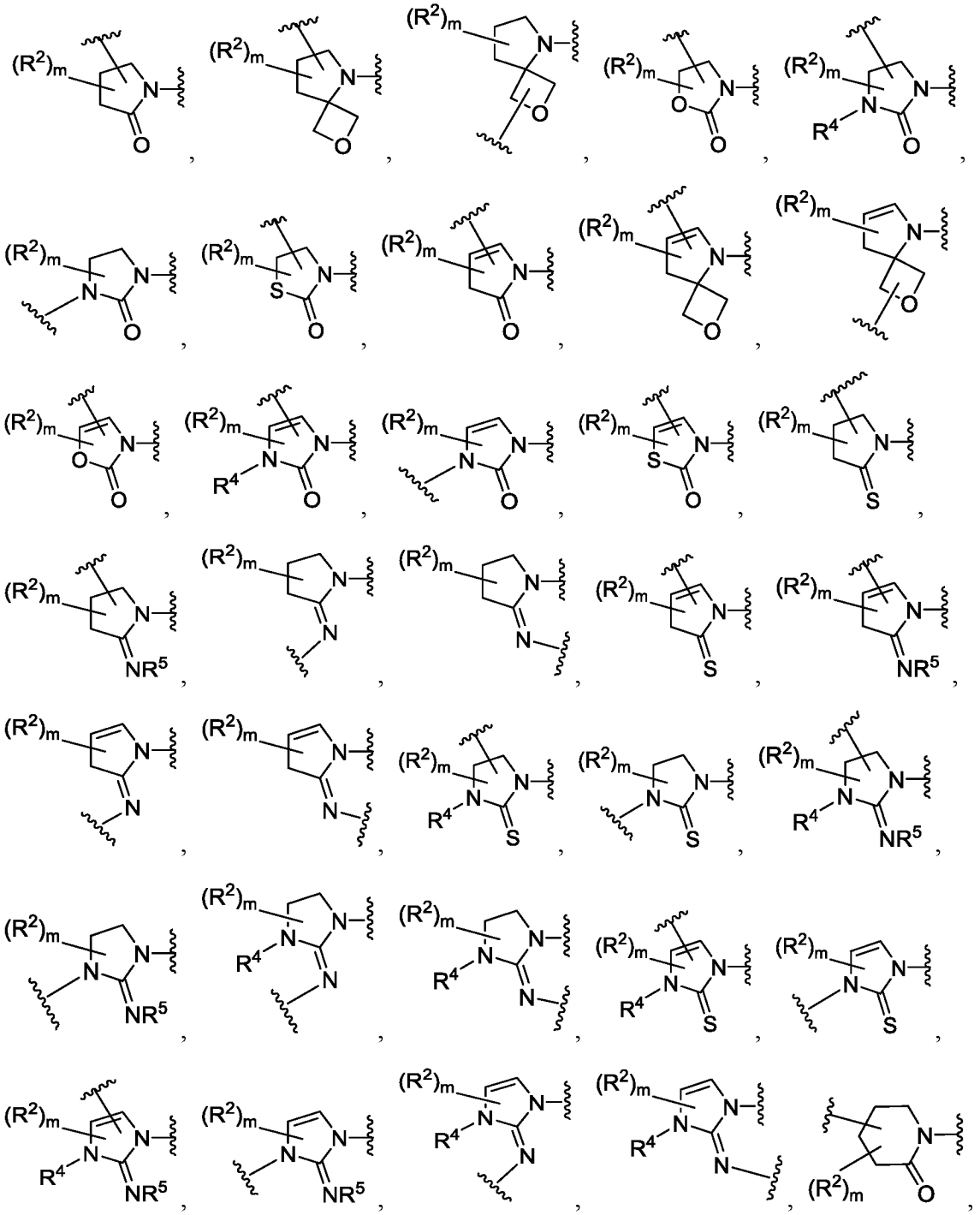
X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

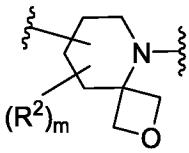
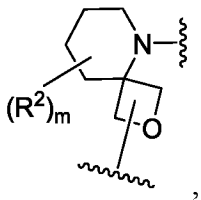
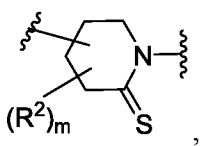
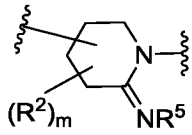
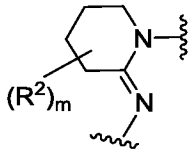
X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

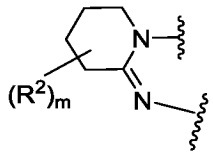
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:



 ,  ,  ,  ,  или

 ;

каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

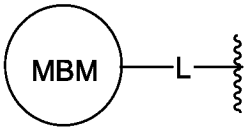
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного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

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь,

где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

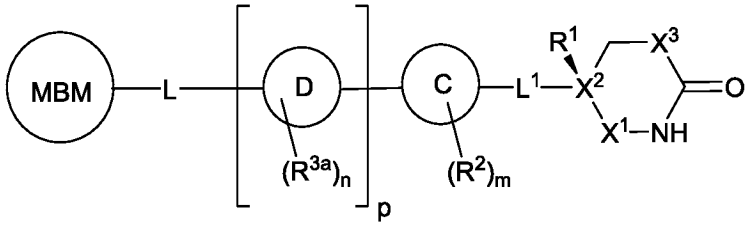
p равно 0 или 1, где, если p равно 0, то связь, соединяющая кольцо C и кольцо D, соединена с фрагментом 

; и

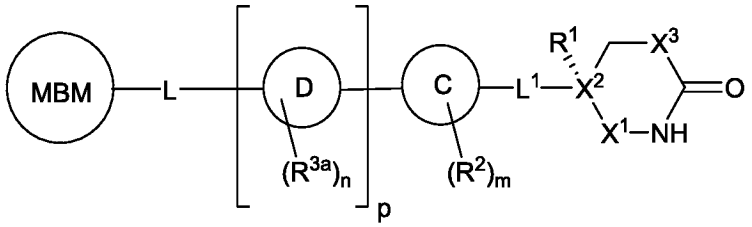
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-d, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-d' или формулы I-d'':



I-d'

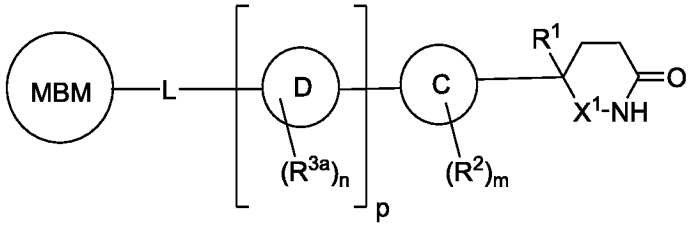


I-d''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

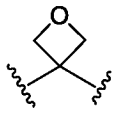
каждый из следующих: MBM, кольцо C, кольцо D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, n, m и p, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-e:



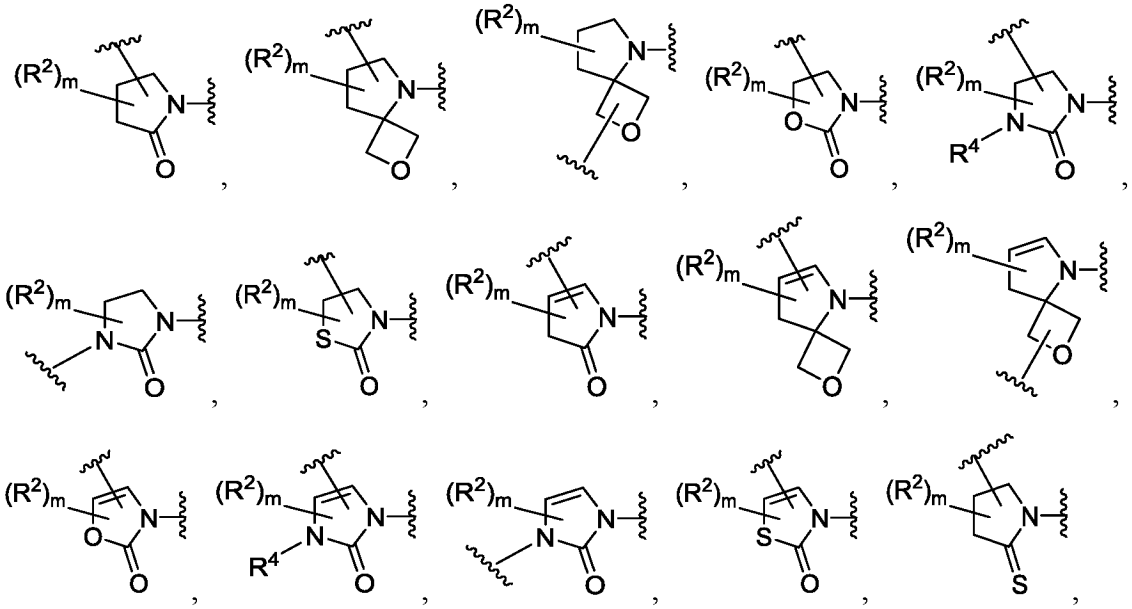
I-e

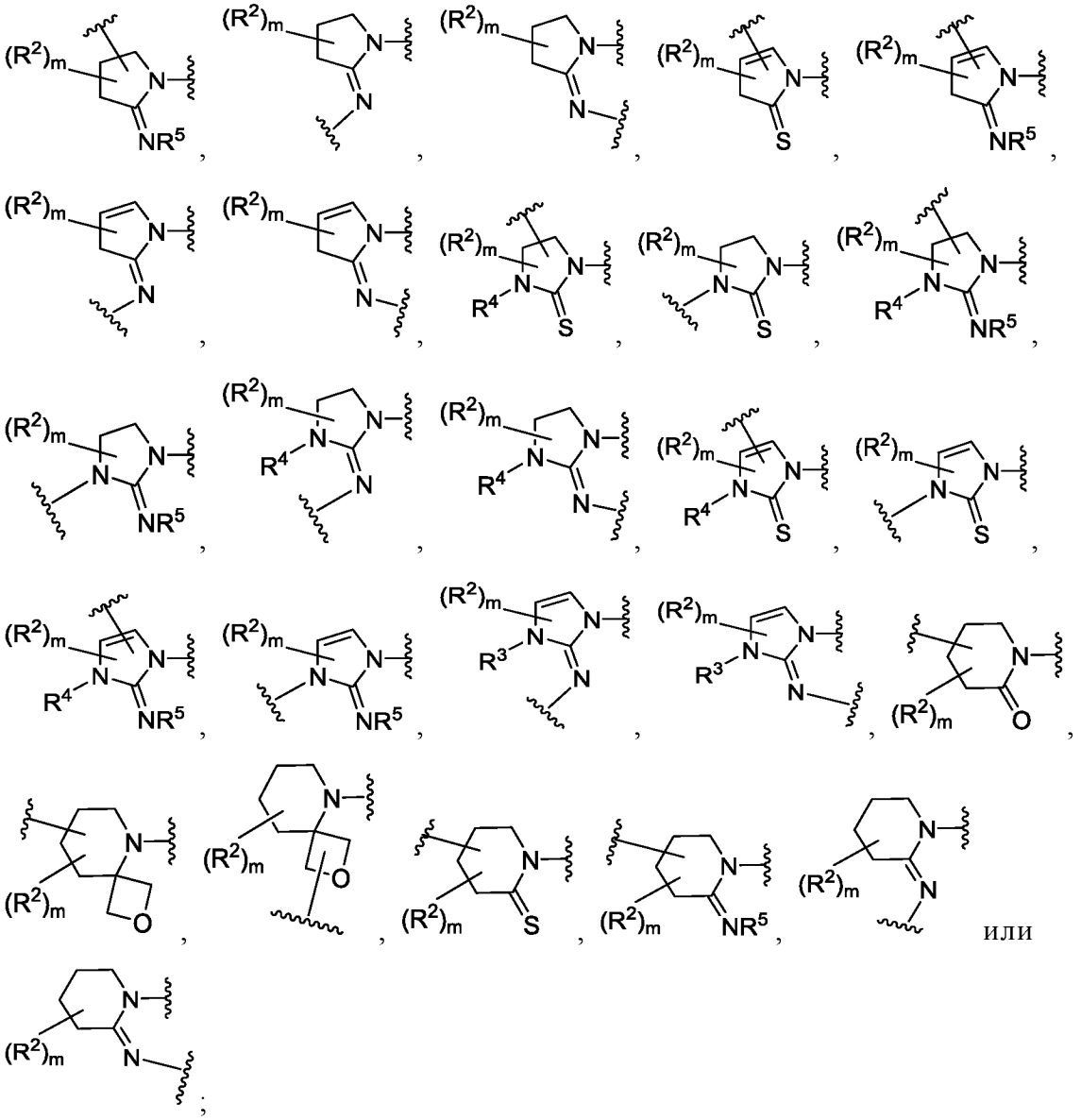
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:





каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

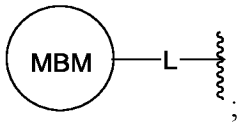
каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

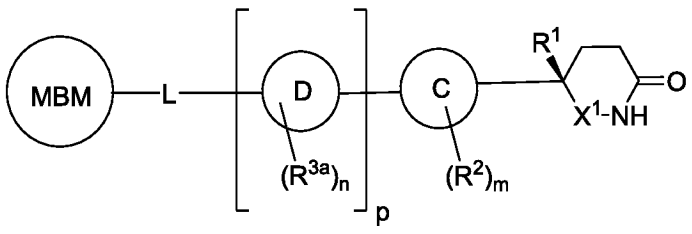
p равно 0 или 1, где, если p равно 0, то связь, соединяющая кольцо C и кольцо D, соединена с фрагментом 

; и

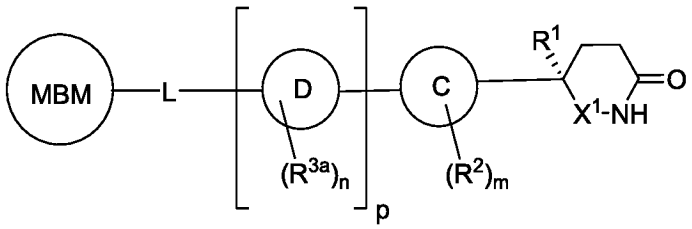
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-e, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-e' или формулы I-e'':



I-e’

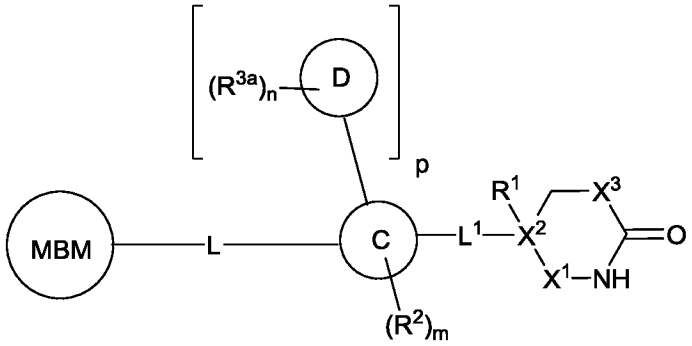


I-e’’

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

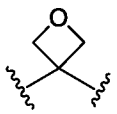
каждый из следующих: MBM, кольцо C, кольцо D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, n, m и p, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-f:



I-f

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или 

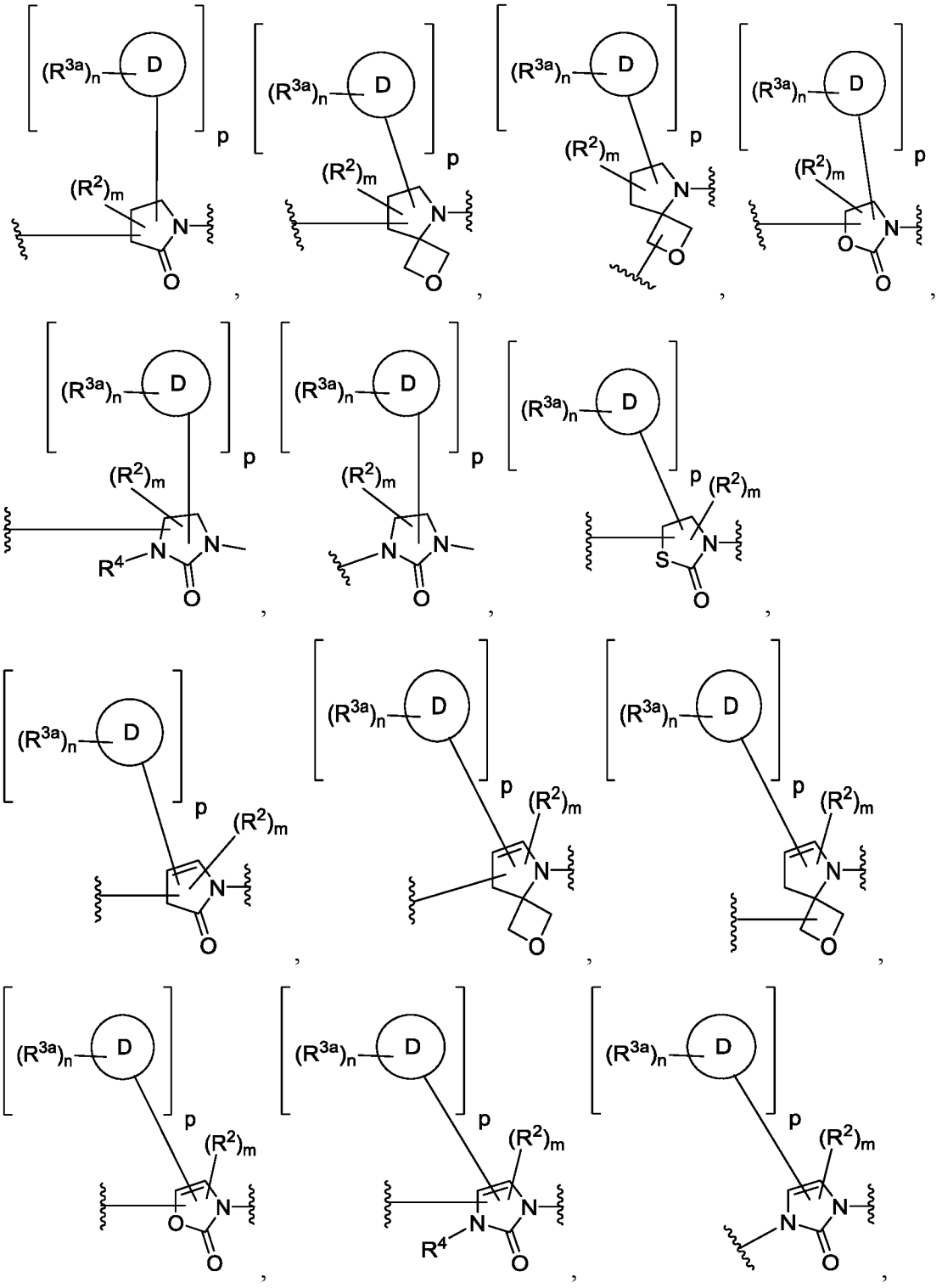
;

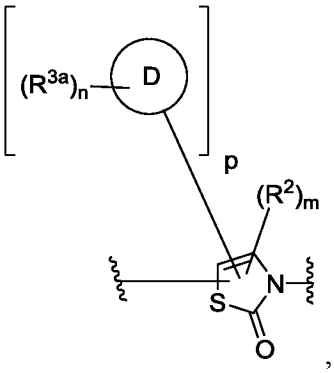
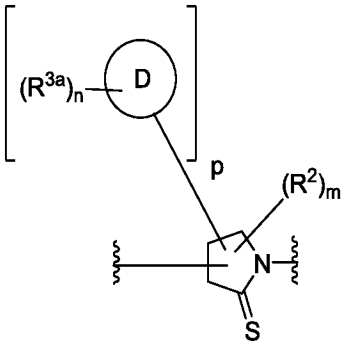
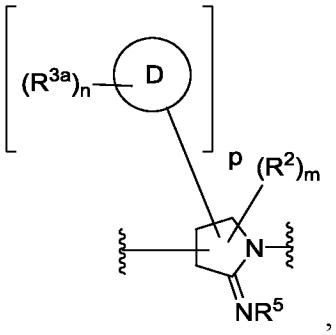
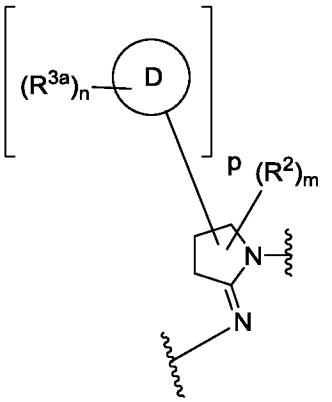
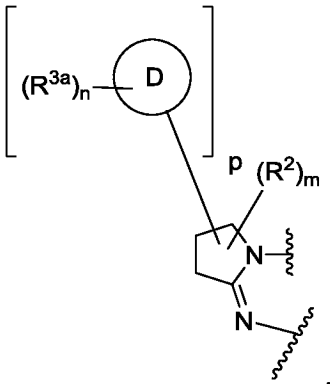
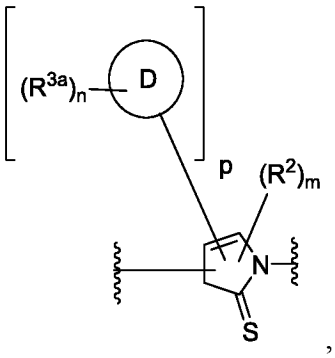
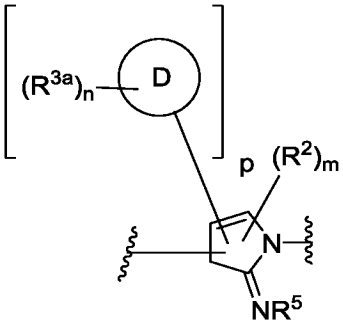
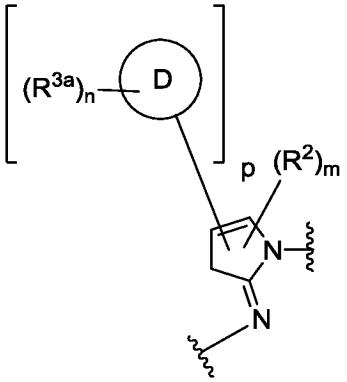
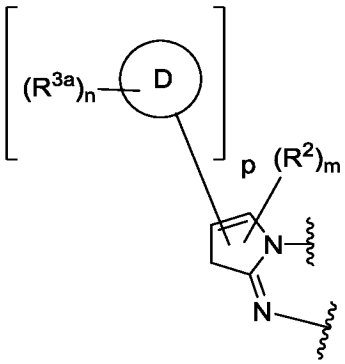
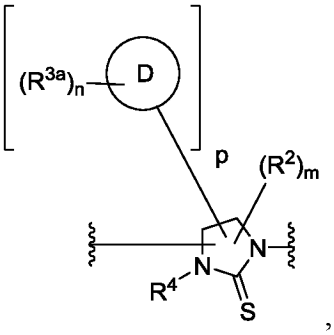
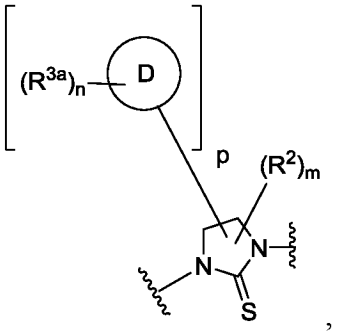
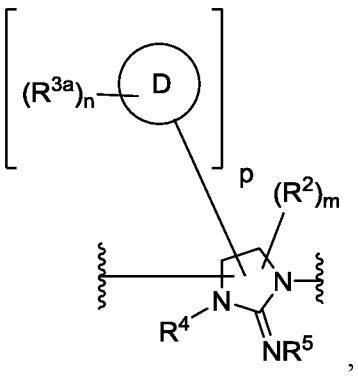
X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

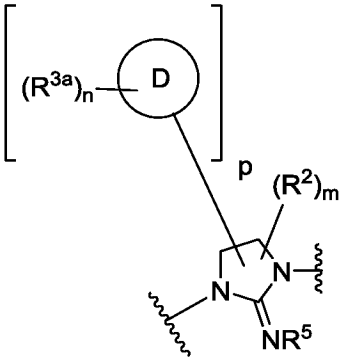
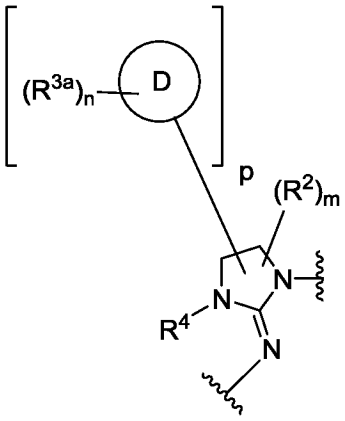
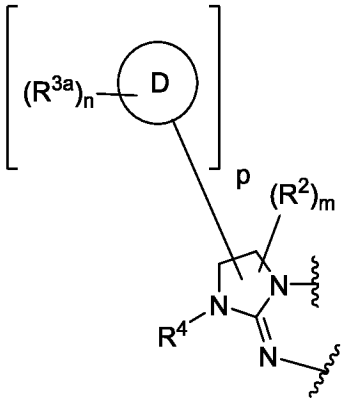
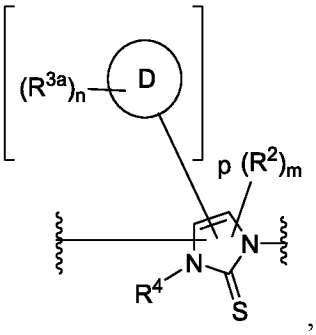
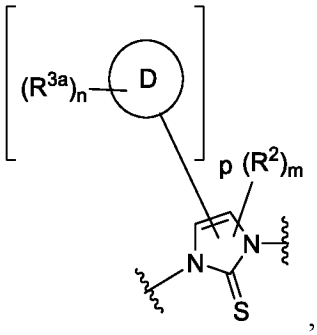
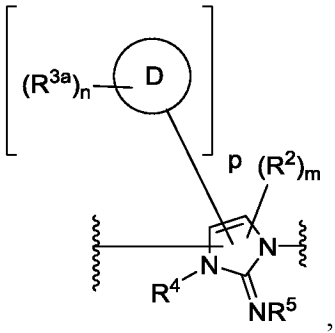
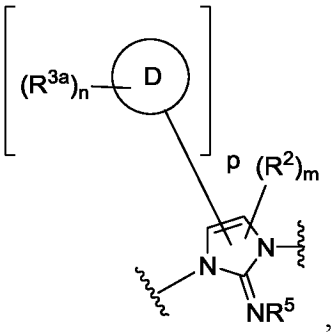
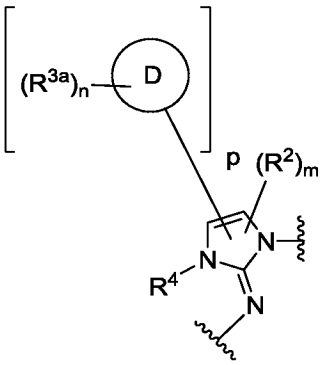
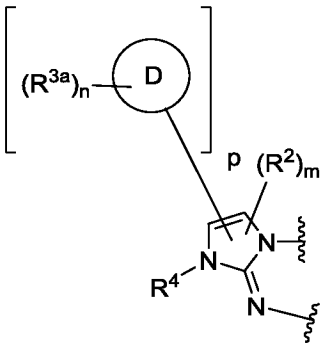
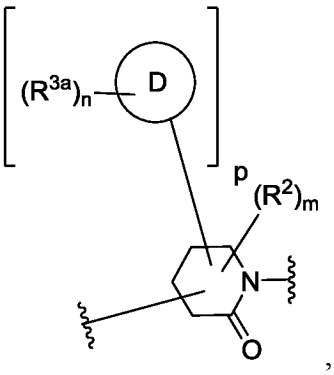
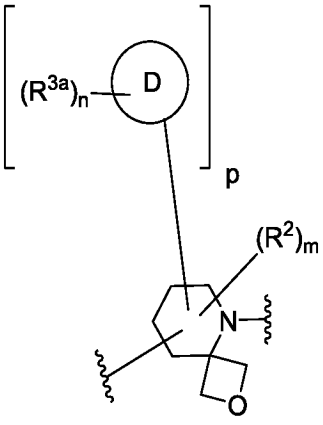
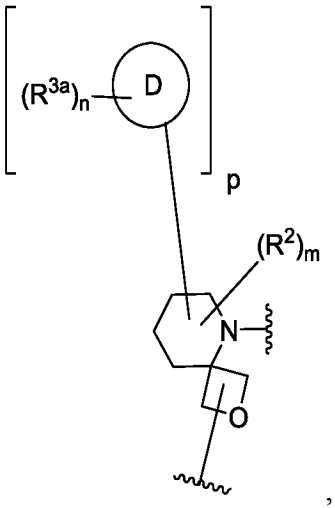
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

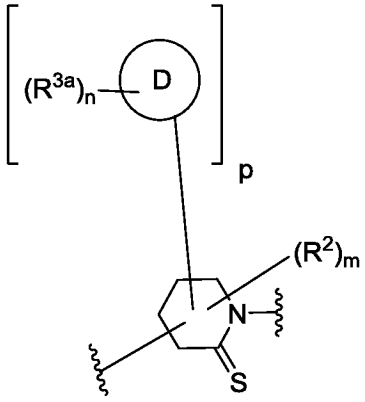
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

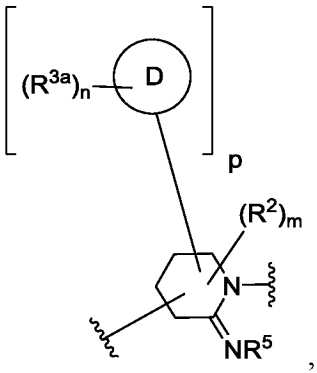
кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:

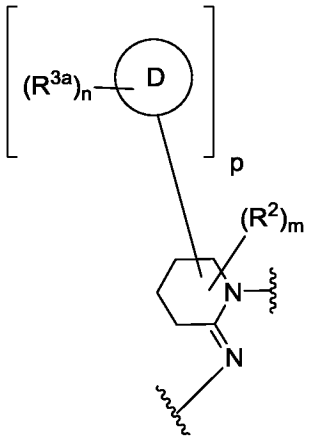


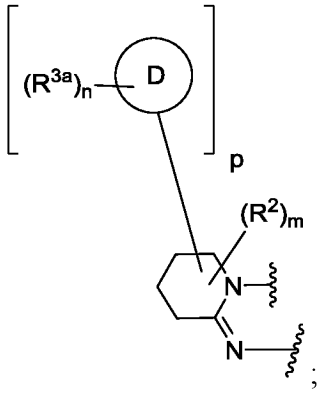















,


,


или


;

каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо обозначает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CH(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, $-S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

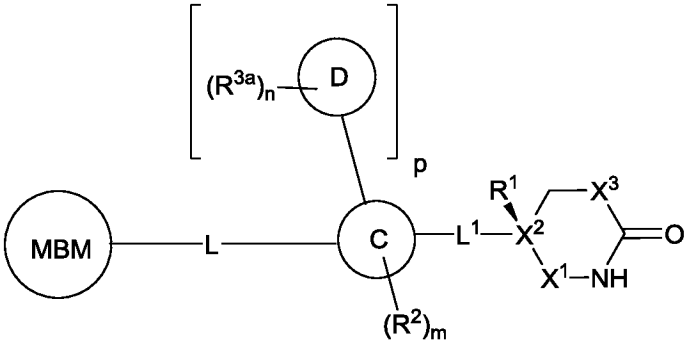
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0 или 1; и

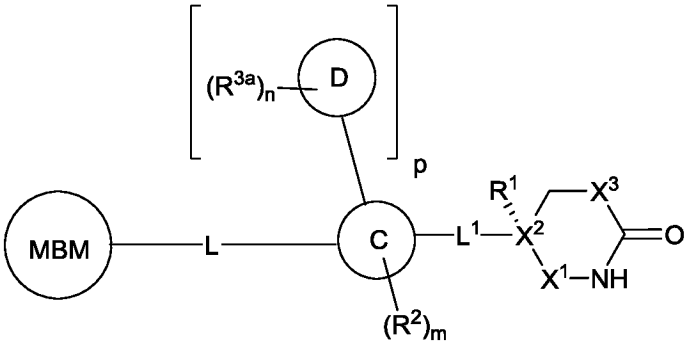
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-f, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-f' или формулы I-f'':



I-f'

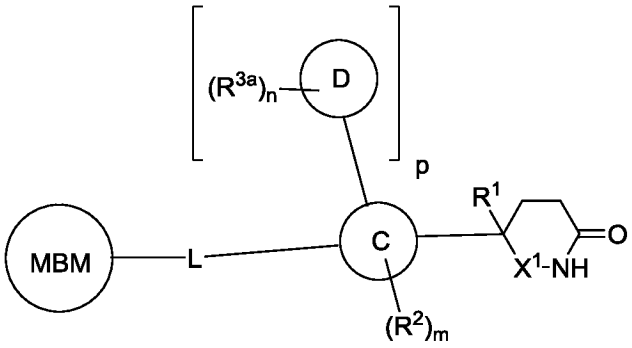


I-f''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

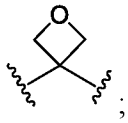
каждый из следующих: MBM, кольцо C, кольцо D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, m, n и p, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-g:



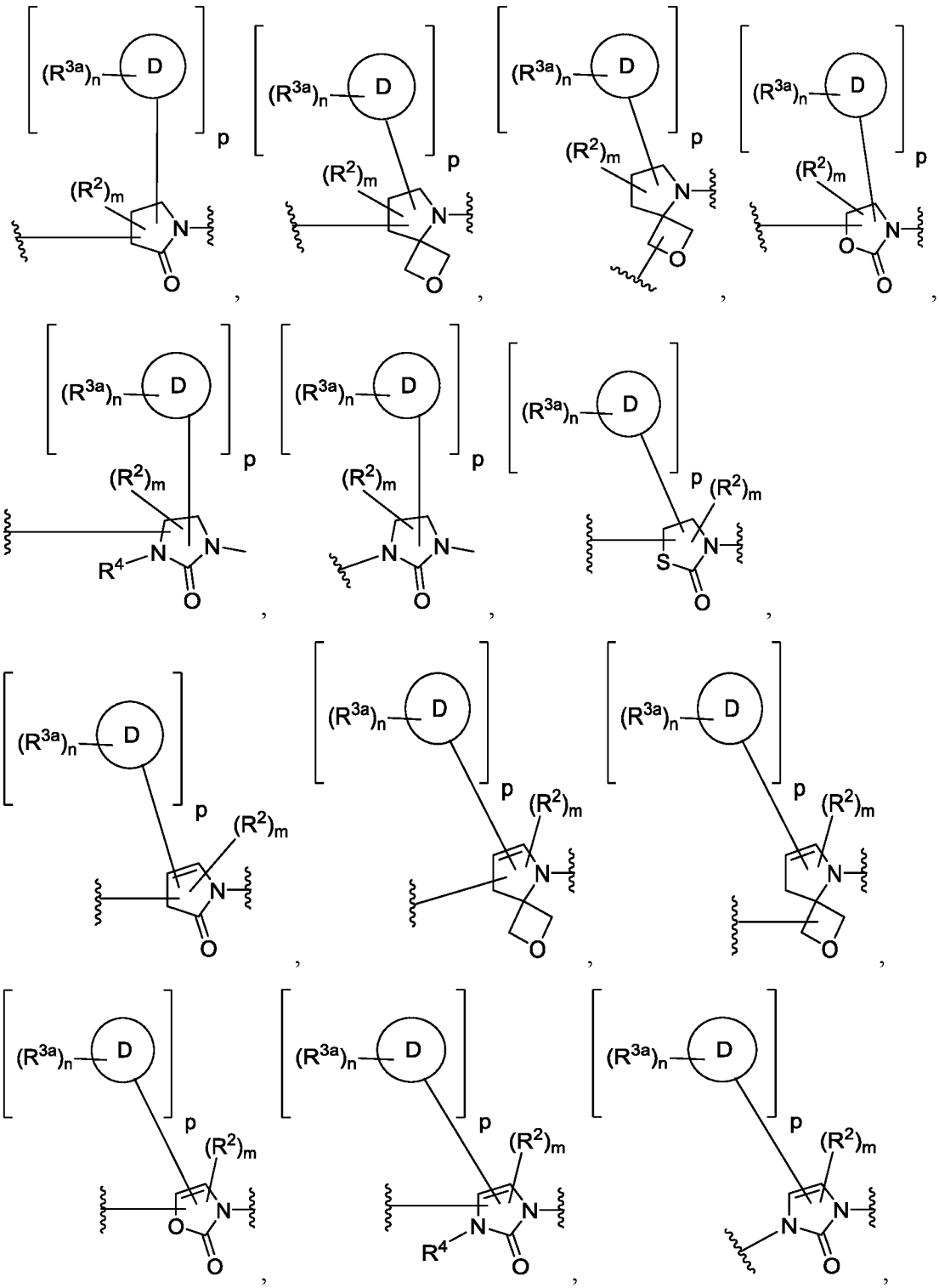
I-g

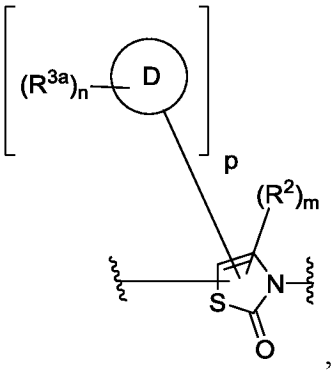
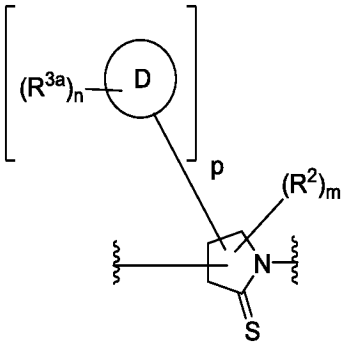
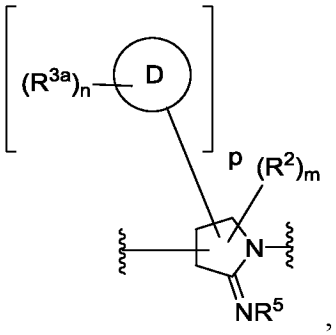
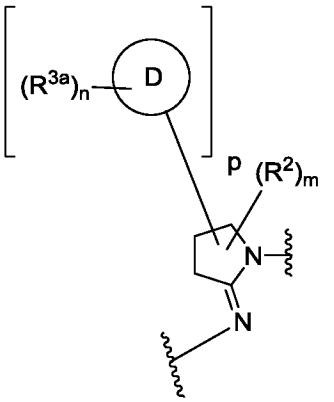
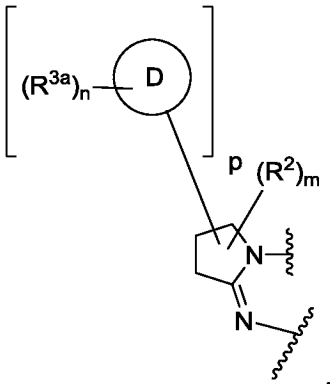
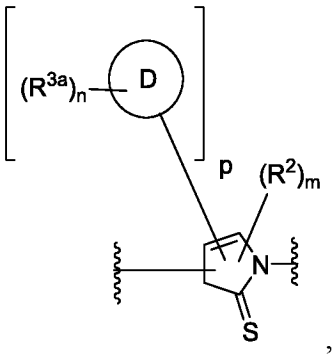
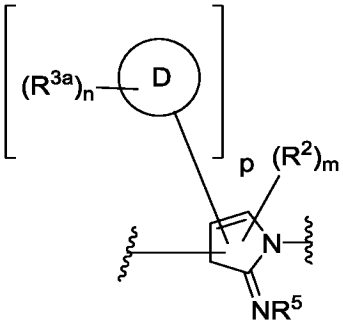
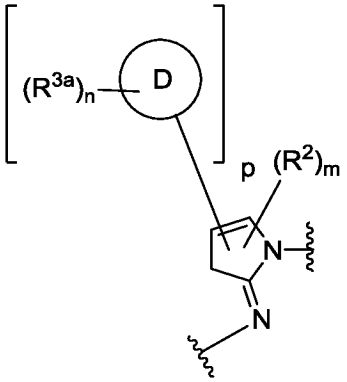
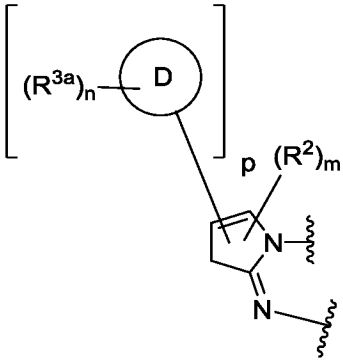
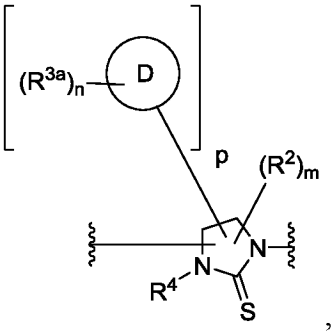
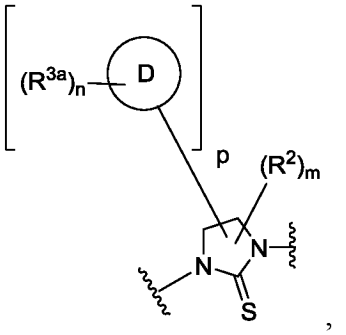
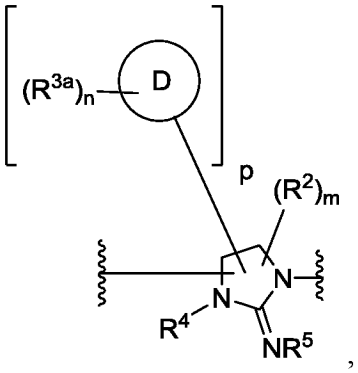
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

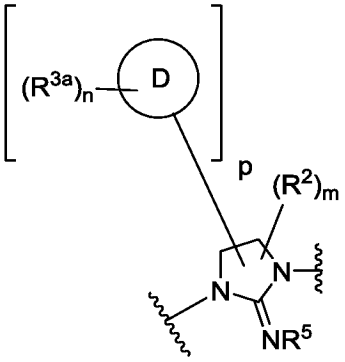
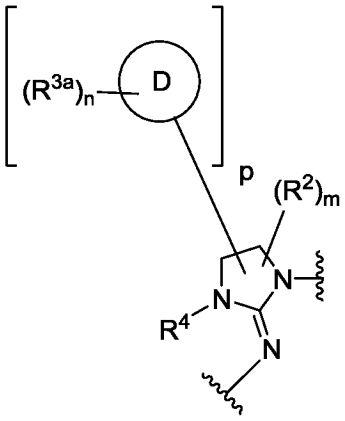
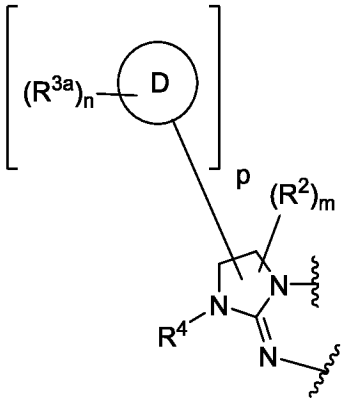
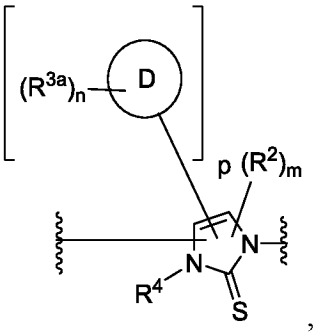
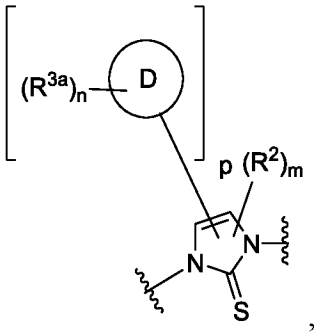
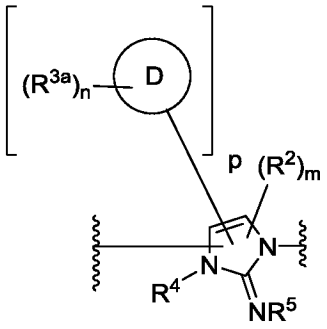
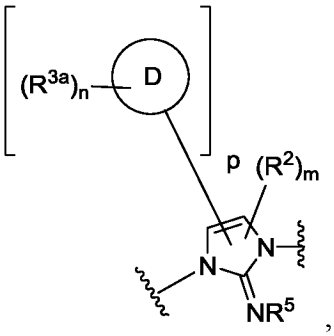
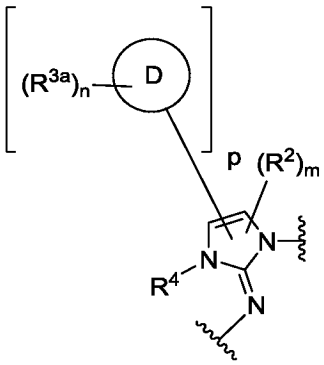
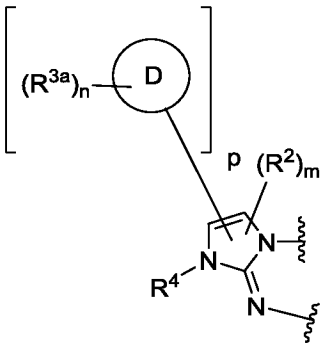
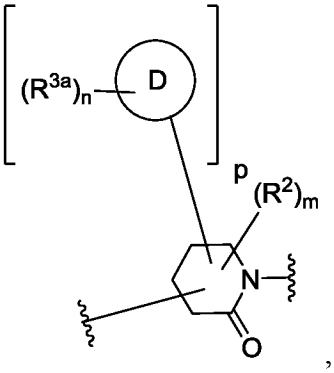
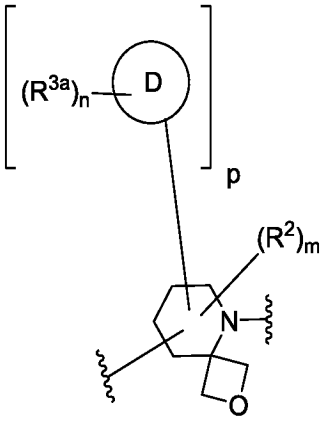
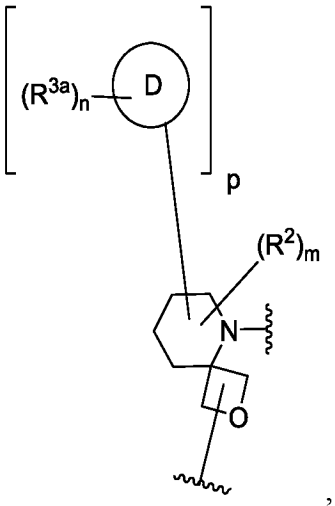
X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

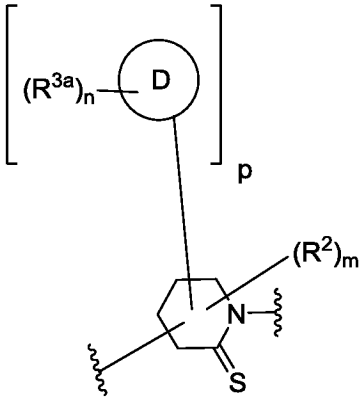
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

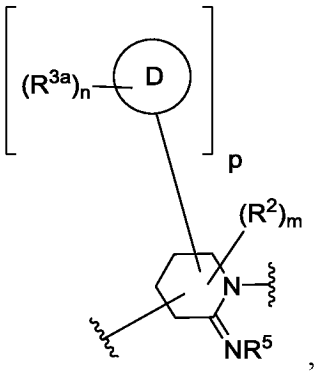
кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:

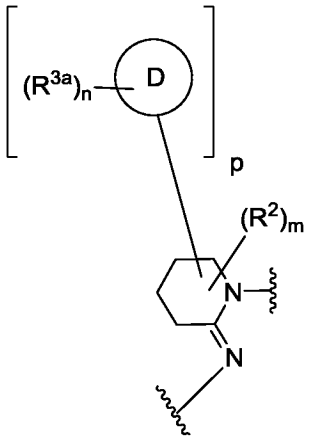


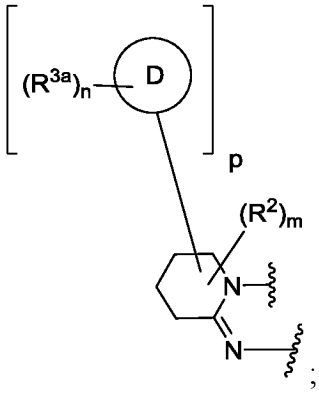

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


или


;

каждый R^2, R^{3a}, и R^4 независимо обозначает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

m равно 0, 1 или 2;

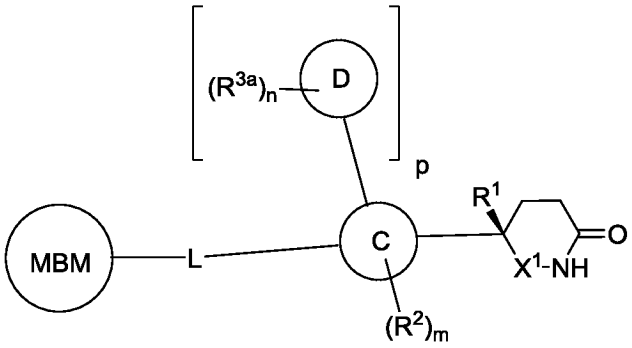
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0 или 1; и

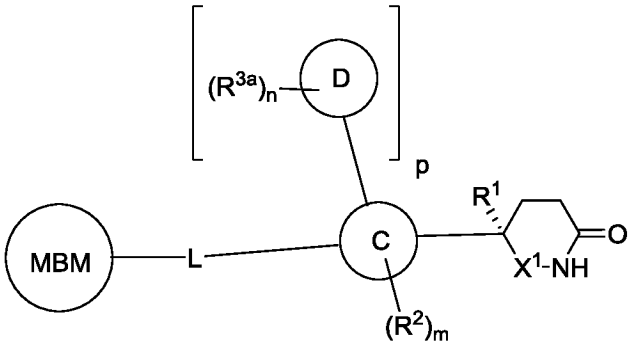
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-g, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-g' или формулы I-g'':



I-g'

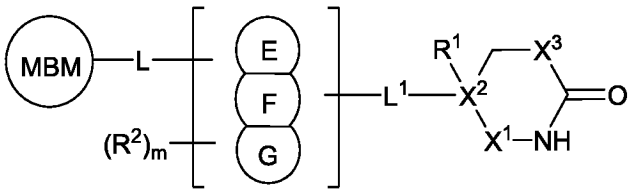


I-g''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

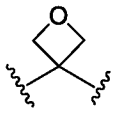
каждый из следующих: MBM, кольцо C, кольцо D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, m, n и p, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-h:



I-h

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

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

содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

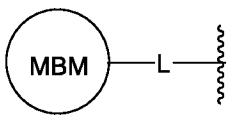
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

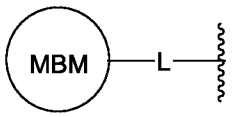
каждое из кольца E, кольца F и кольца G независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, где каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещены 1-2 оксогруппами;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CH(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, $-S(O)_2$- или -(C)=CH-; и

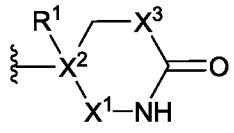
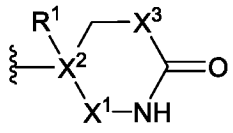
m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

Если, указано, что положение присоединения 

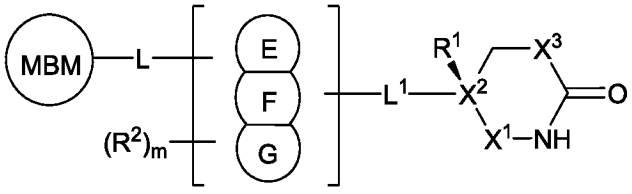
находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей

подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

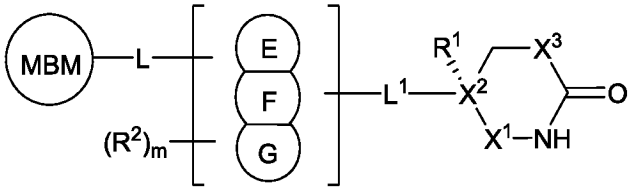
Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо F или кольцо G сконденсировано с кольцом F.

Если, указано, что положение присоединения  находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсировано с кольцом F.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-h, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-h' или формулы I-h'':



I-h'

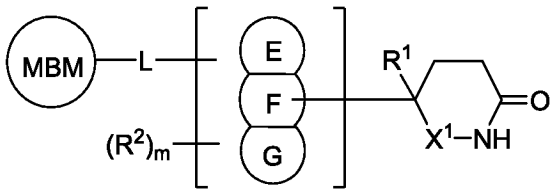


I-h''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

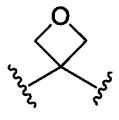
каждый из следующих: MBM, кольцо E, кольцо F, кольцо G, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-i:



I-i

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

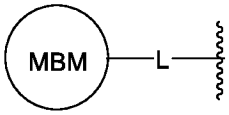
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

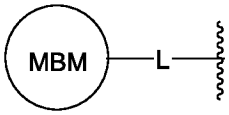
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, где каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G независимо и необязательно дополнительно замещены 1-2 оксогруппами; и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Если, указано, что положение присоединения 

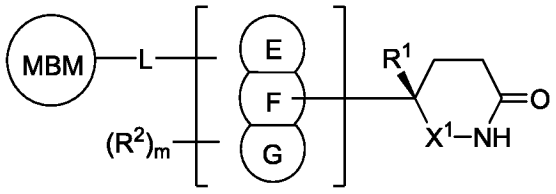
находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

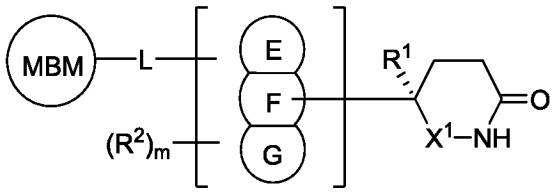
Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или

азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо F или кольцо G сконденсировано с кольцом F.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-i, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-i' или формулы I-i'':



I-i'

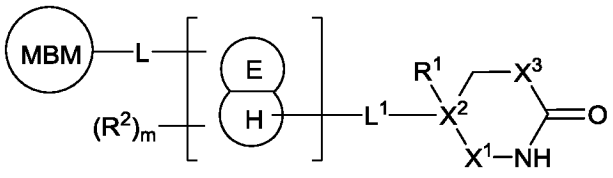


I-i''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

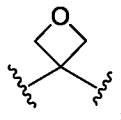
каждый из следующих: MBM, L, кольцо E, кольцо F, кольцо G, L, R^1, R^2, X^1 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-k:



I-k

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

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

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

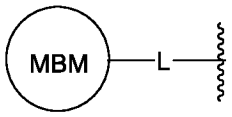
кольцо E представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода,

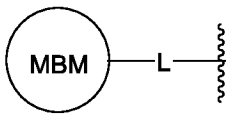
кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

кольцо H представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 7-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

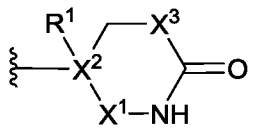
m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Если, указано, что положение присоединения 

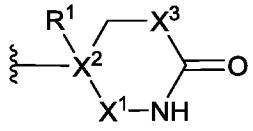
находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

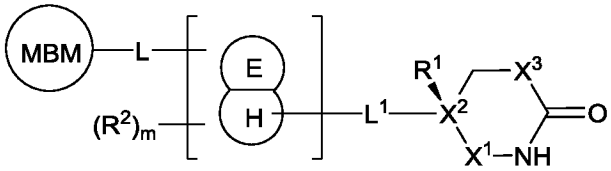
Если, указано, что положение присоединения 

находится в кольце E и кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

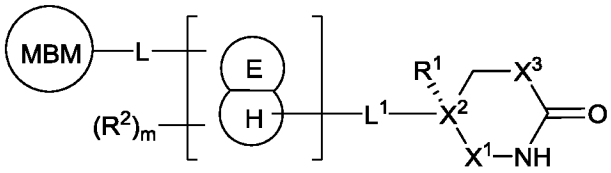


присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-k, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-k' или формулы I-k'':



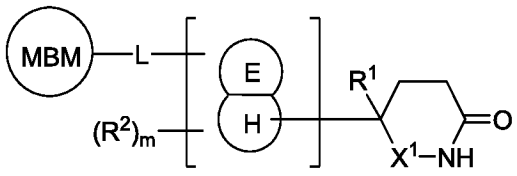
I-k'



I-k''

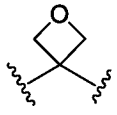
или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:
каждый из следующих: MBM, кольцо E, кольцо H, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-l:



I-l

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

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

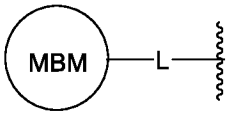
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

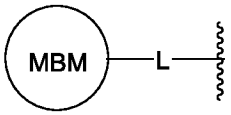
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

кольцо E представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода,

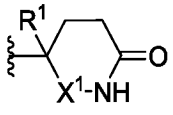
кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;
кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из 7-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и
m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

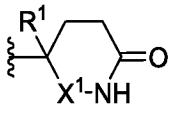
Если, указано, что положение присоединения 

находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

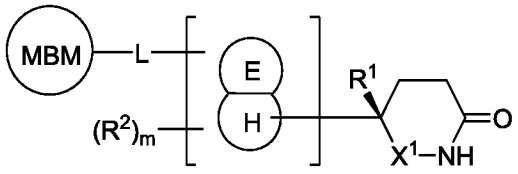
Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

Если, указано, что положение присоединения 

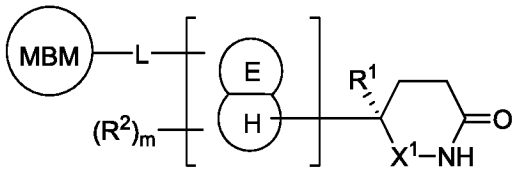
находится в кольце E и кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-l, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-l' или формулы I-l'':



I-l'

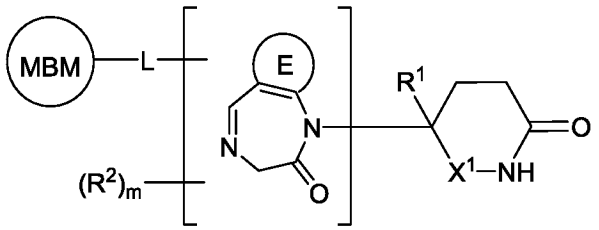


I-l''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

каждый из следующих: MBM, кольцо E, кольцо H, L, R^1, R^2, X^1 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-m, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-m-1:

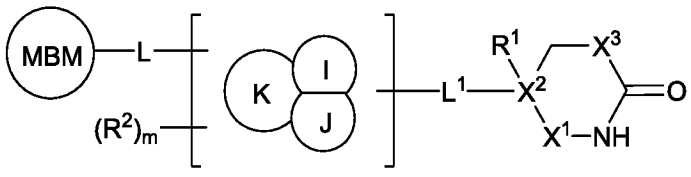


I-m-1

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

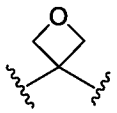
каждый из следующих: MBM, L, кольцо E, X^1, R^1, R^2 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-n:



I-n

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

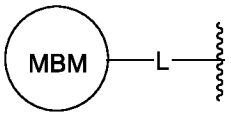
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

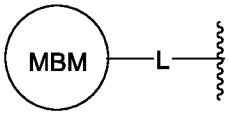
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота,

кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;
каждое кольцо I и J независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;
кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;
L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-; и
m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

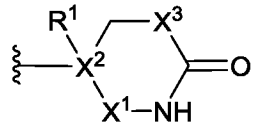
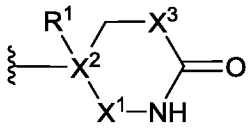
Если, указано, что положение присоединения 

находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

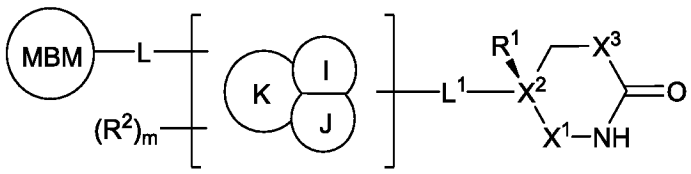
может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или

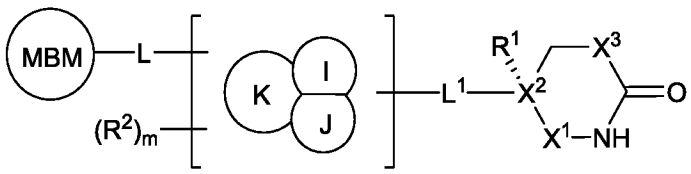
азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

Если, указано, что положение присоединения  находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-n, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-n' или формулы I-n'':



I-n'

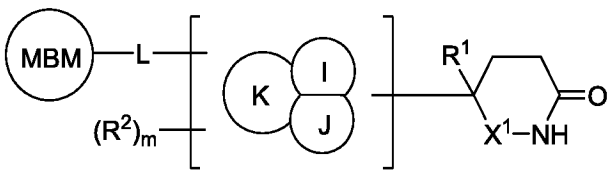


I-n''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

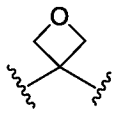
каждый из следующих: MBM, кольцо I, кольцо J, кольцо K, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m, является таким, как определено выше.

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



I-o

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

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

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

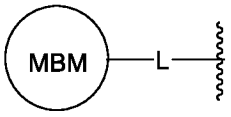
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного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

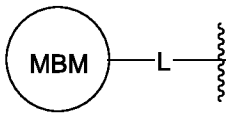
каждое кольцо I и J независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца,

содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и

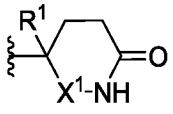
m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

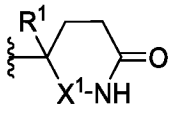
Если, указано, что положение присоединения 

находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

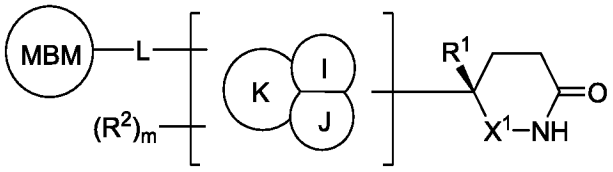
Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

Если, указано, что положение присоединения 

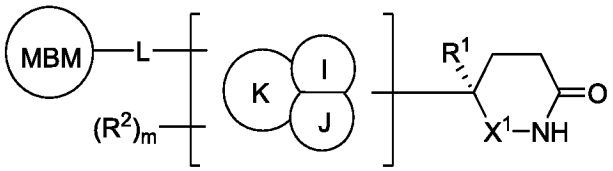
находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-o, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-o' или формулы I-o'':



I-o'

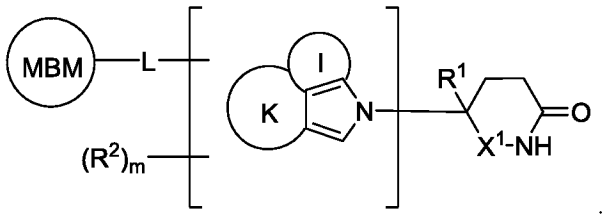


I-o''

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

каждый из следующих: MBM, кольцо I, кольцо J, кольцо K, L, R^1, R^2, X^1 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-o, приведенной выше, представляет собой соединение формулы I-o-1:

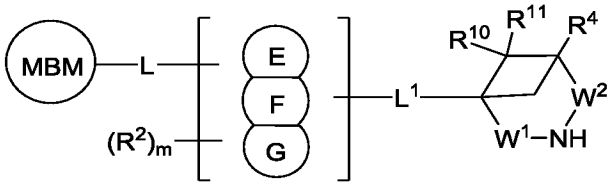


I-o-1

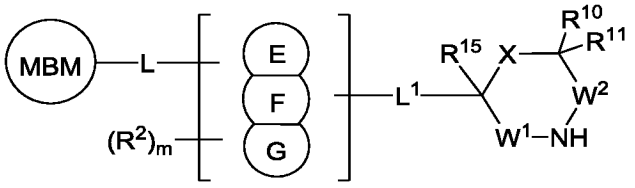
или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

каждый из следующих: MBM, L, кольцо I, кольцо K, X^1, R^1, R^2 и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-o-2 или I-o-3:



I-o-2



I-o-3

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

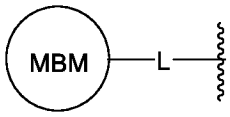
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

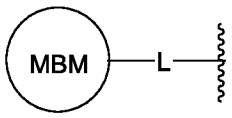
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного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

каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, где каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещены 1-2 оксогруппами;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота,

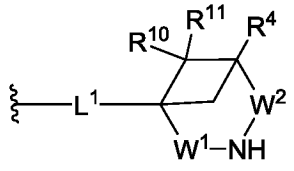
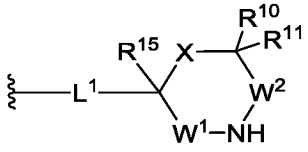
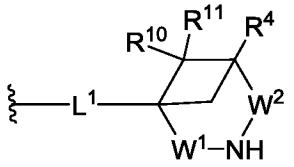
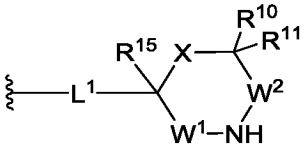
кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или:
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;
L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CH(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- или -(C)=CH-;
m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16; и
R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, W^1, W^2 и X являются такими, как определено в WO2019/099868, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Если, указано, что положение присоединения 

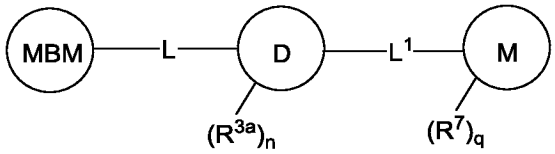
находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения 

может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

Если, указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо F или кольцо G сконденсировано с кольцом F.

Если, указано, что положение присоединения  или  находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения  или  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсировано с кольцом F.

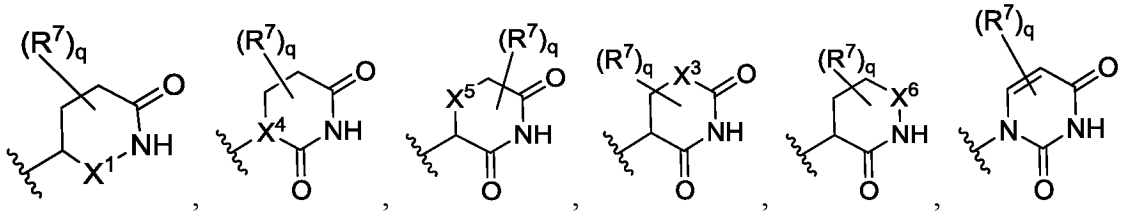
Как описано выше, другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы I-ii:

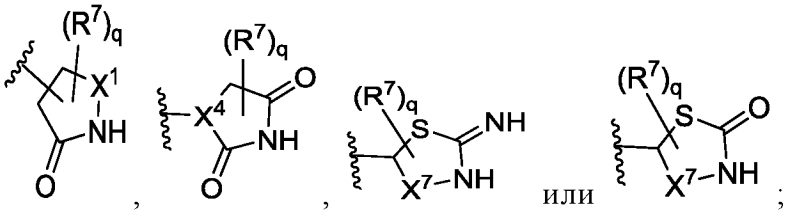


I-ii

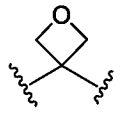
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

кольцо M выбрано из:





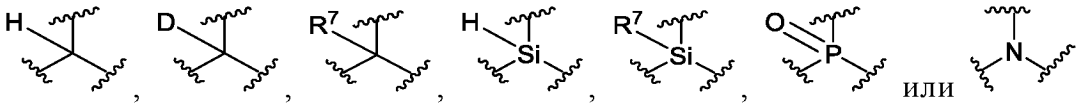
каждый X^1, X^6 и X^7 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -



$P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или ;

каждый X^3 и X^5 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

X^4 обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:



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

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

каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2-$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического

кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

каждый R^7 независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$, или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу; или

R^7 и X^1 или X^3, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

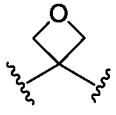
кольцо D выбрано из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

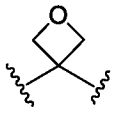
L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно

заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(R)_2-$, -C(O)-, -C(S)-, -CH(R)-, $-CH(CF_3)-$, -P(O)(OR)-, -P(O)(R)-, $-P(O)(NR_2)-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или  .

В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-C(R)_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-CH(CF_3)-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)(OR)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)(R)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-P(O)(NR_2)-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает  .

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^2 обозначает атом углерода или атом кремния.

В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом углерода. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом кремния.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CH_2-$, $-C(R)_2-$, -N(R)-, $-CF_2-$, -CHF-, -S-, -CH(R)-, $-Si(R_2)-$ или -O-.

В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-C(R)_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -N(R)-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает $-CF_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -CHF-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -S-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает $-Si(R_2)-$. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -O-.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$, необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу, или R^1 и X^1 или X^4, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-Si(OH)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает $-Si(R)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 и X^1 или X^4, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное

карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

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

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

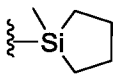
В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6-углеводородую группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-R^6$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CN. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-Si(OH)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -SR. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-C(R)_2N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2

и R^{3a} независимо обозначают -OP(O)(OR)NR_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -OP(O)$(NR_2)_2$-. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)C(O)NR_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NP(O)R_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)P(O)$(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)P(O)(OR)NR_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)P(O)$(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -N(R)S$(O)_2$R.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -OH. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CH_2NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CH_2NHCOMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CH_2NHCONHMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NHCOMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NHCONHEt. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -$SiMe_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -$SiMe_2$OH. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -SiMe$(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают  . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают Br. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают Cl. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают F. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают Me. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NHMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -NMe_2. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -$NHCO_2$Et. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CN. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CH_2Ph. В

некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -$NHCO_2t$Bu. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CO_2tBu. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -OMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} независимо обозначают -CF_3.

В некоторых вариантах осуществления R^2 или R^{3a} выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^3 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -NR_2, -SR, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NR(OR), -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)NR_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)(NR_2)OR$, -$P(O)(NR_2)_2$, -$Si(OH)_2R$, -$Si(OH)(R)_2$ или -$Si(R)_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -NO_2. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -NR_2. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)NR(OR). В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -$N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах

осуществления R^3 обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-N(R)S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-N(R)P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-Si(OH)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-Si(R)_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает хлор.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^4 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$ или $-P(O)(NR_2)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-R^6$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах

осуществления R^4 обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(NR_2)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает этил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^5 обозначает водород, дейтерий, необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает -CN.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода,

кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

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

Как в общем определено выше, каждый R^7 независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу, или R^7 и X^1 или X^3, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

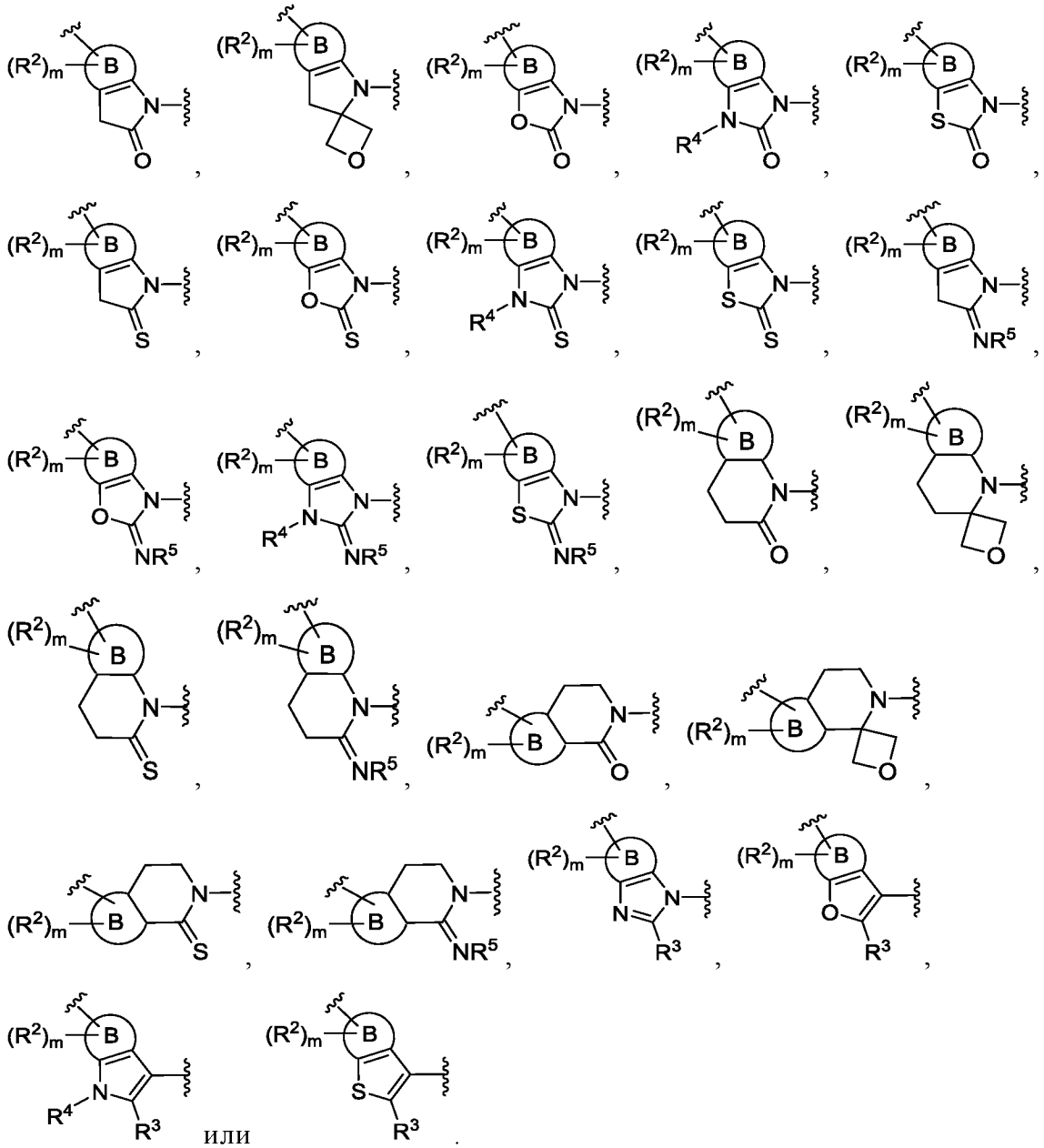
В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-Si(R)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах

осуществления R^7 обозначает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-Si(OH)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 и X^1 или X^3, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, $-NR_2$ или C_1-C_4-алкила. В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из водорода, галогена, -CN или C_1-C_4-алкила. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает фтор. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3- или 4-членное спиросочлененное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

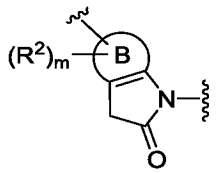
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:



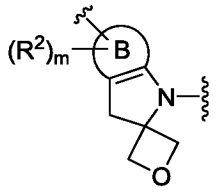
или

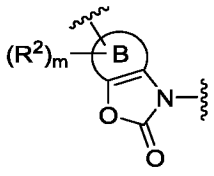
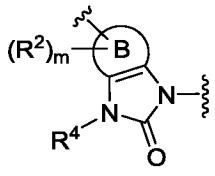
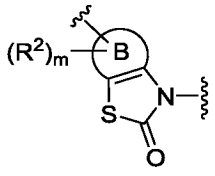
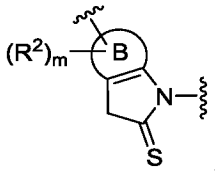
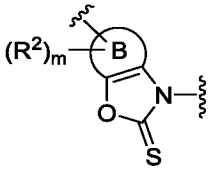
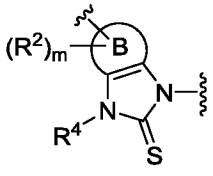
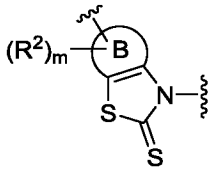
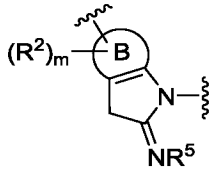
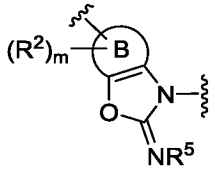
.

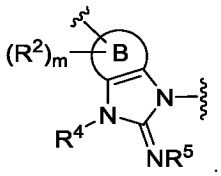
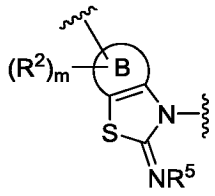
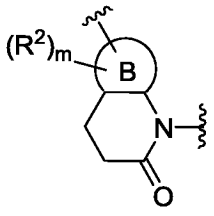
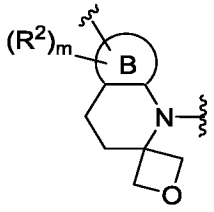
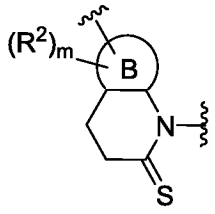
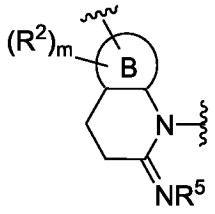
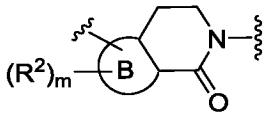
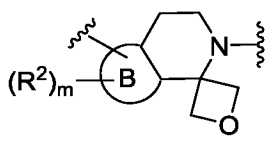
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

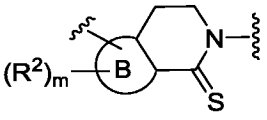
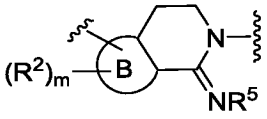
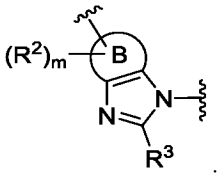
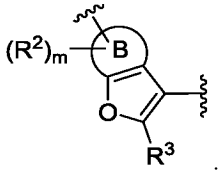
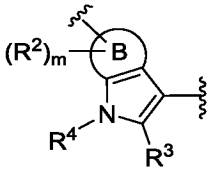
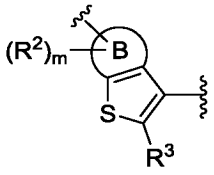


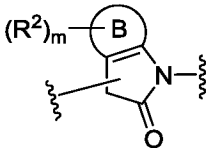
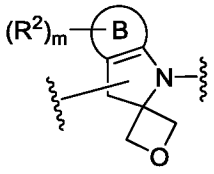
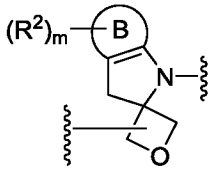
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет

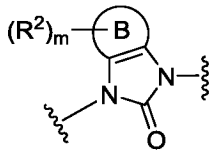
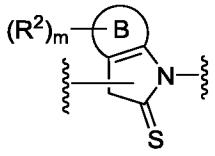
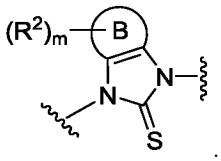
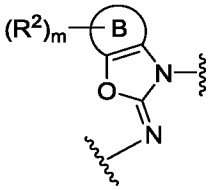
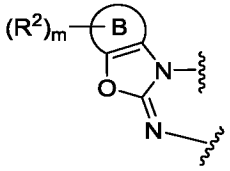
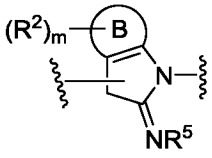
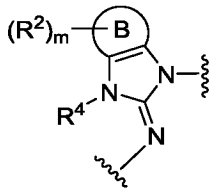
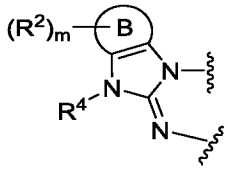
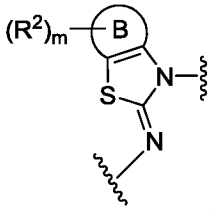
собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A

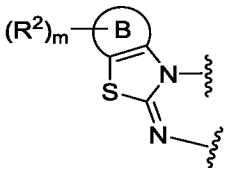
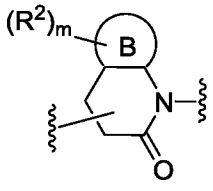
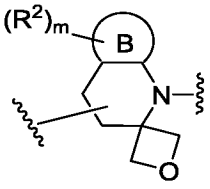
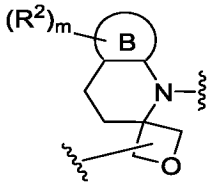
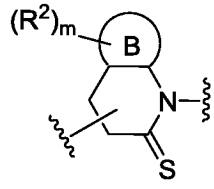
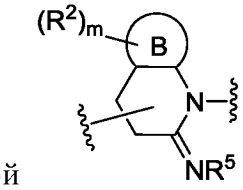
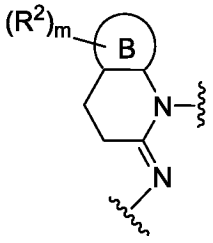
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых

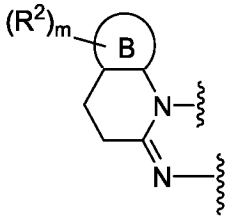
вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

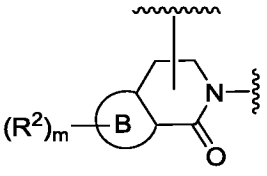
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

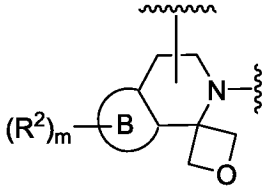
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет



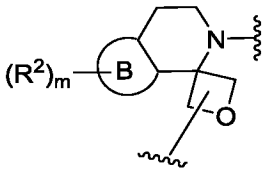
собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А



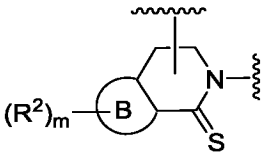
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



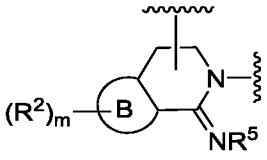
кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах



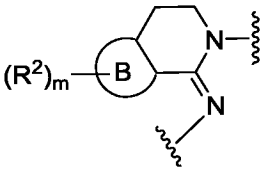
осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых



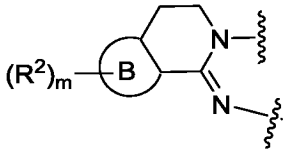
вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



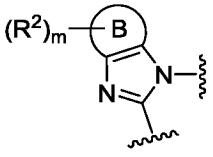
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А



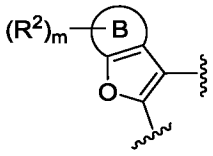
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



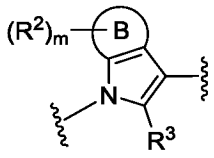
кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах



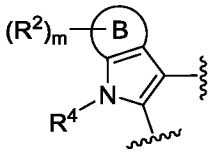
осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых



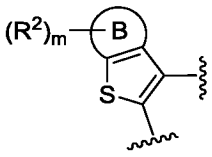
вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



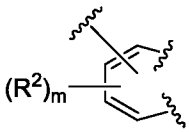
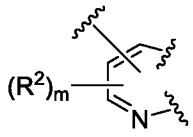
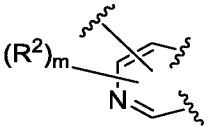
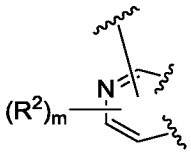
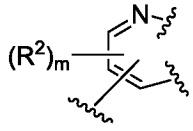
.

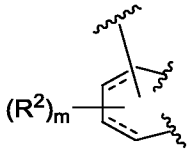
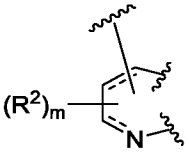
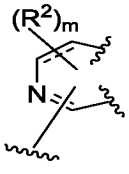
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

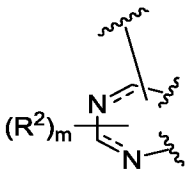
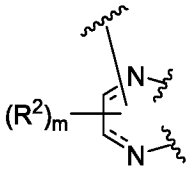
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

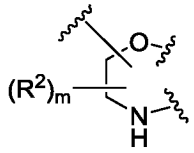
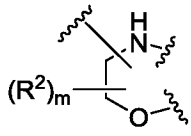
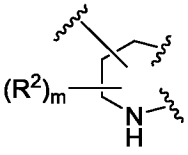
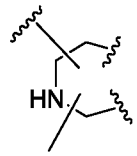
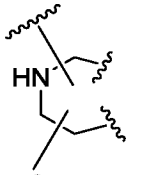
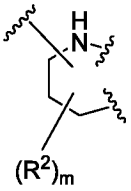
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой конденсированный 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой конденсированный 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой конденсированный 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой конденсированный 5-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора,

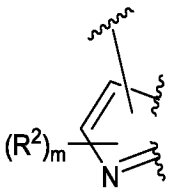
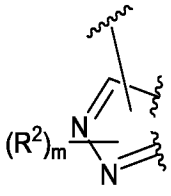
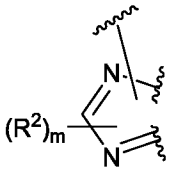
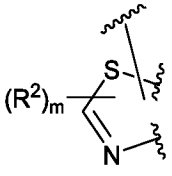
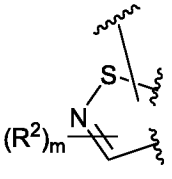
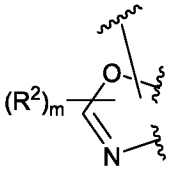
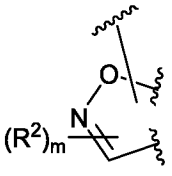
азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой конденсированный 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

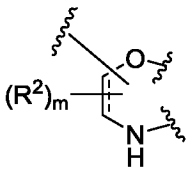
В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  .

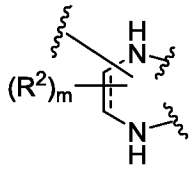
В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

каждое кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  .

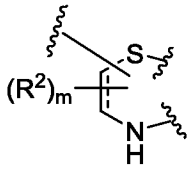
В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  .

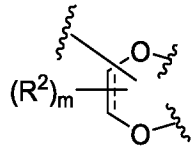
В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет



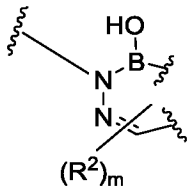
собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо B



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо

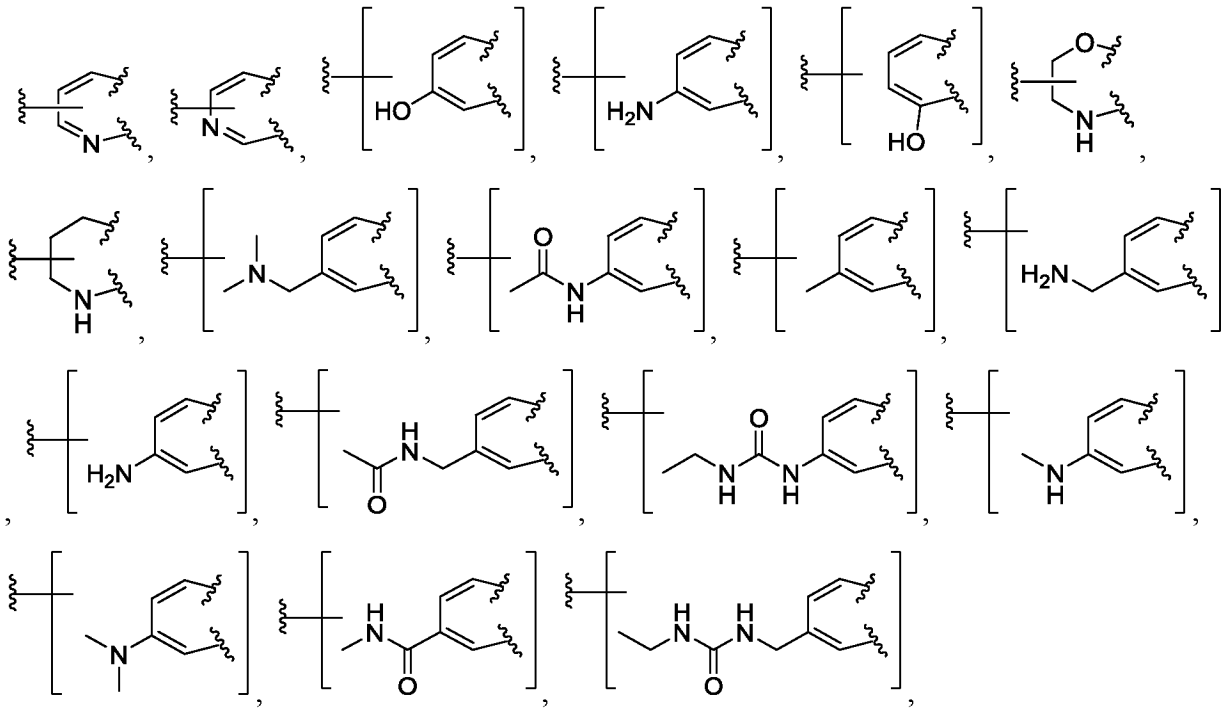


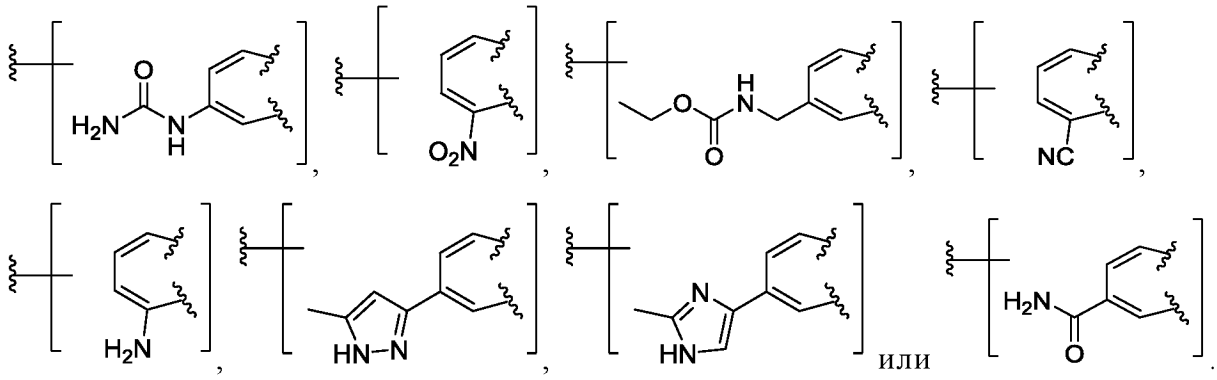
B представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



кольцо B представляет собой .

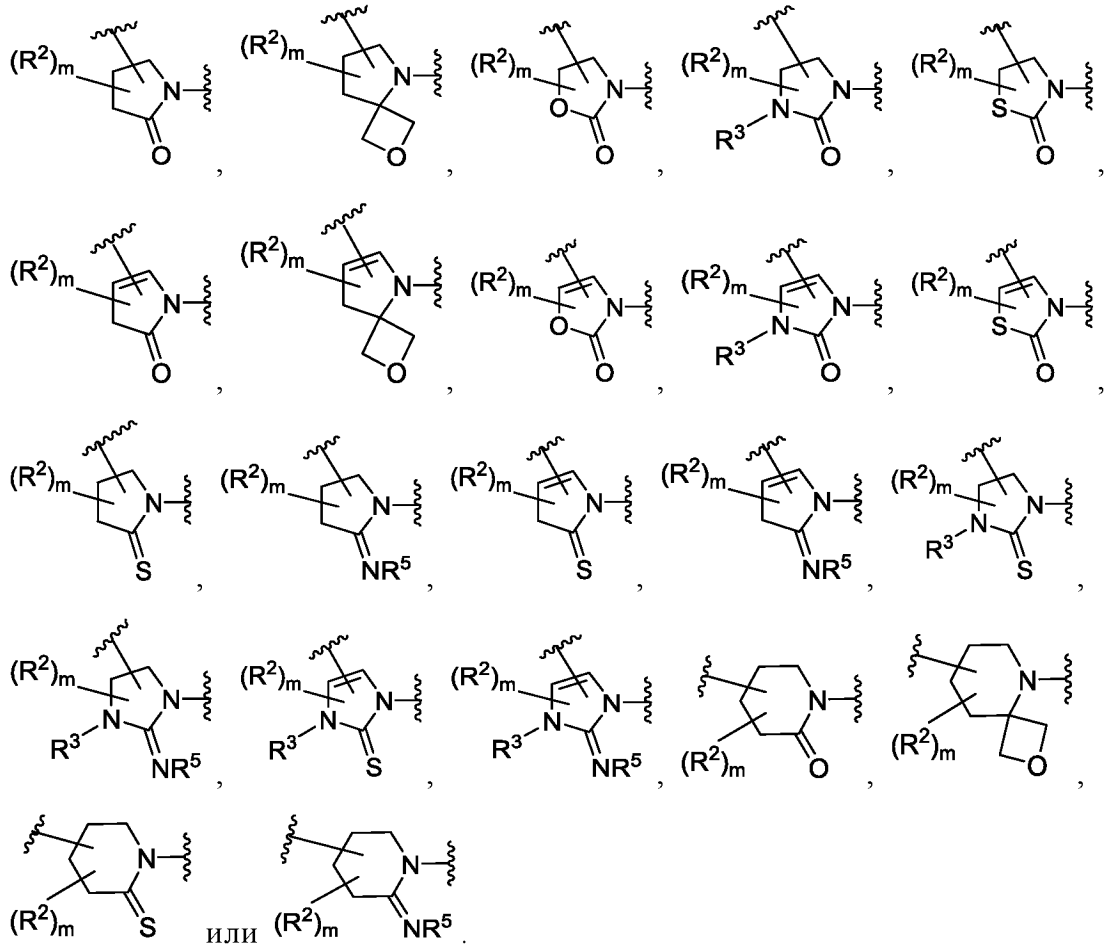
В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из:



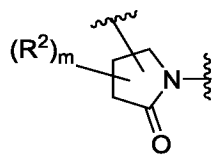


В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

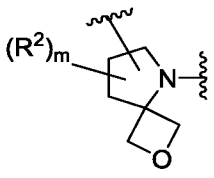
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:

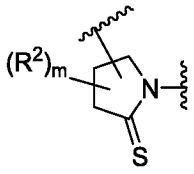
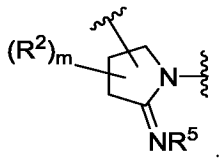
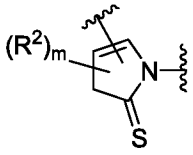
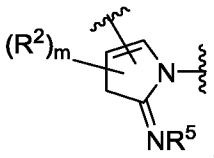
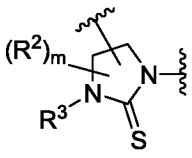
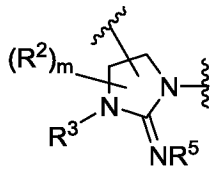
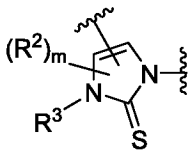
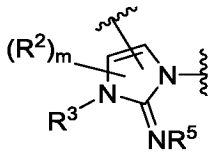
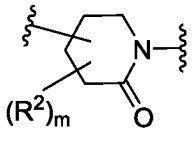
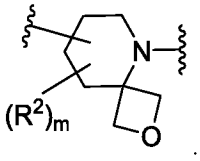


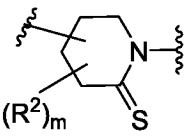
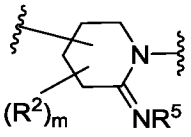
В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

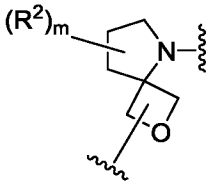
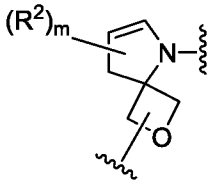
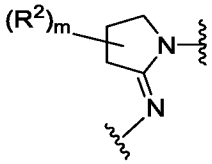
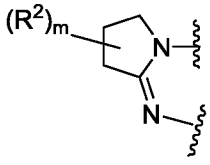
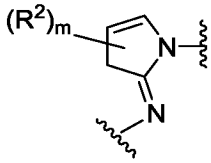
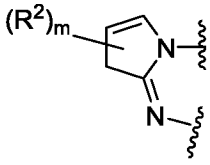
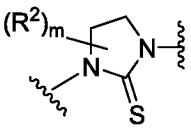


. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет

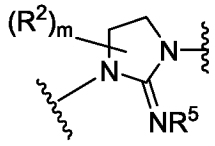
собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет

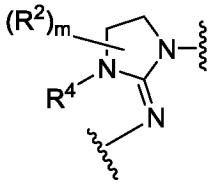
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых

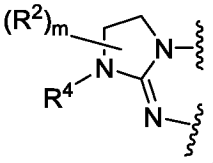
варианты осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  .

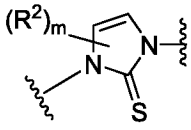
В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  .

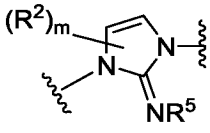
В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

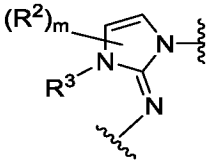

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет

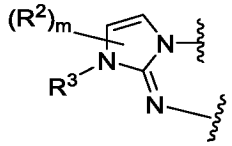

собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо C

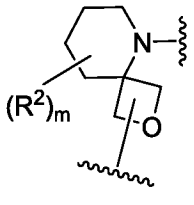

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

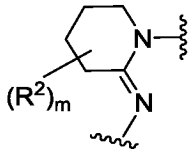

кольцо C представляет собой . В некоторых вариантах

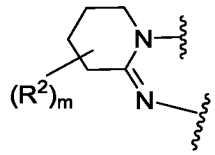

осуществления кольцо C представляет собой . В некоторых


вариантах осуществления кольцо C представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

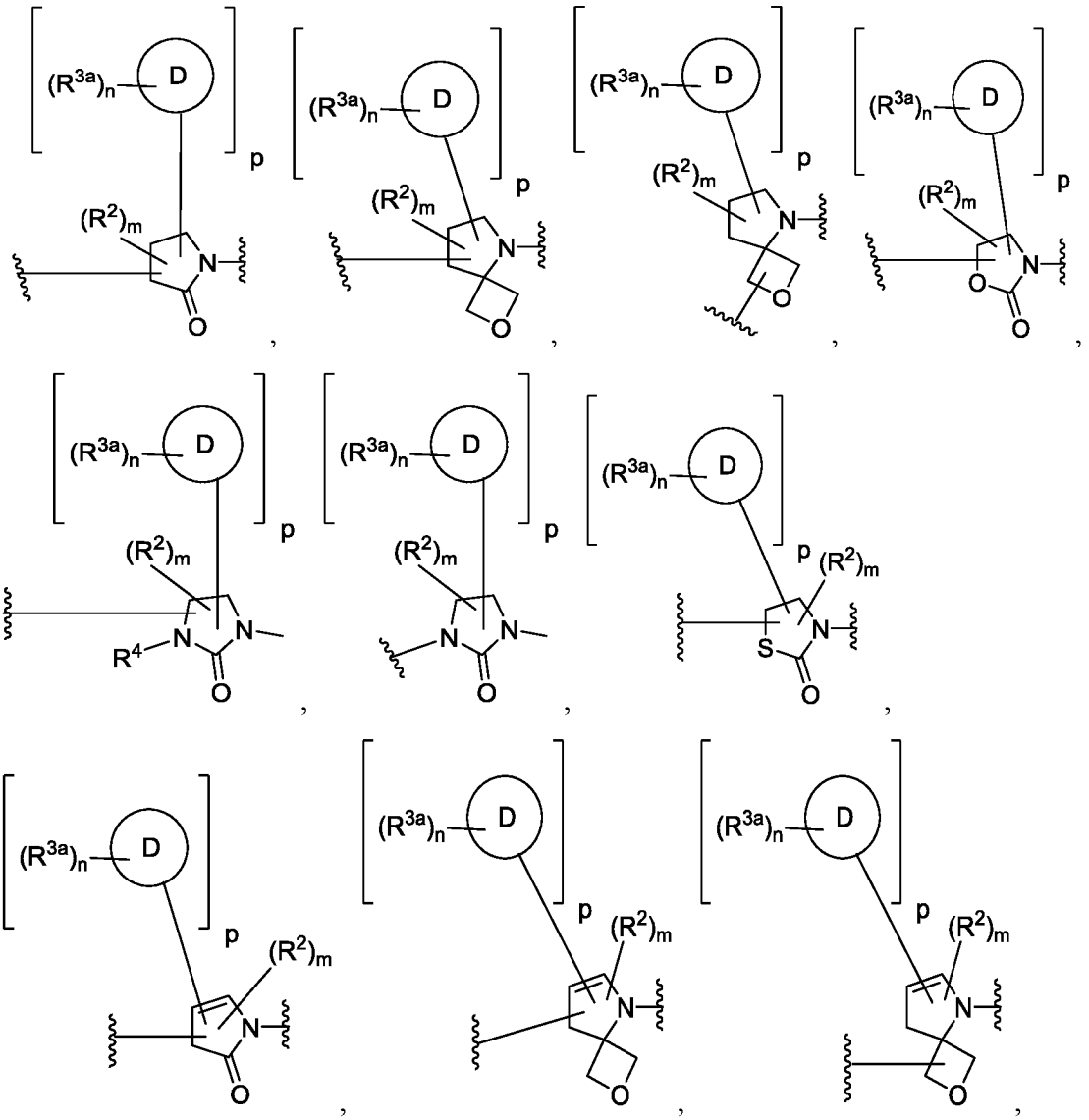

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет

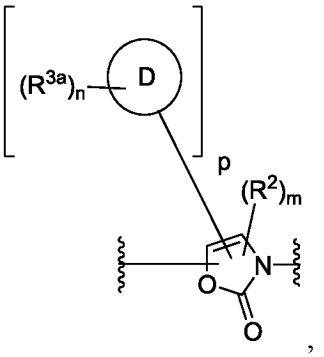
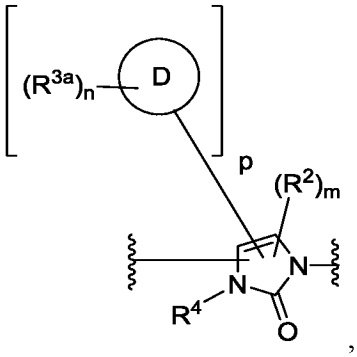
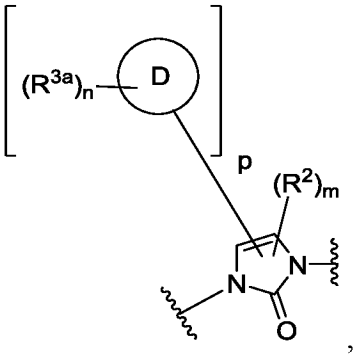
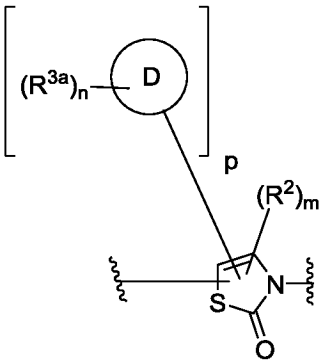
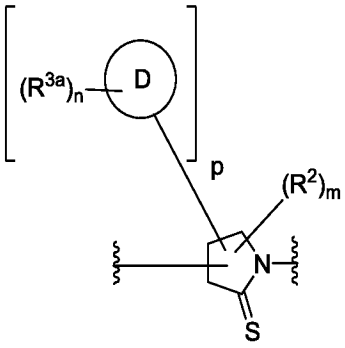
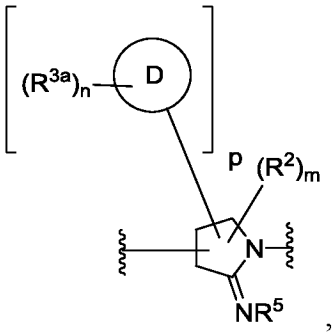
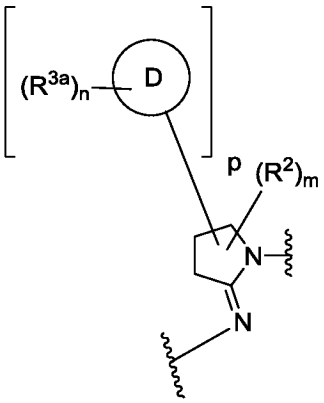
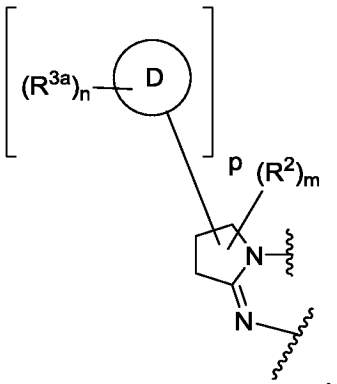
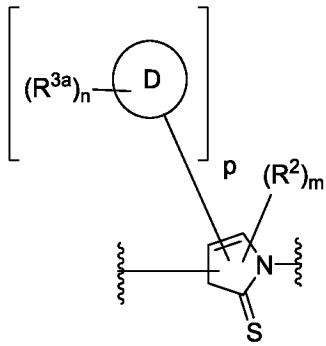
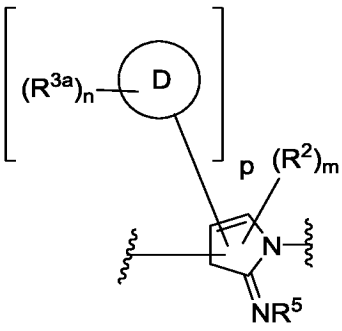
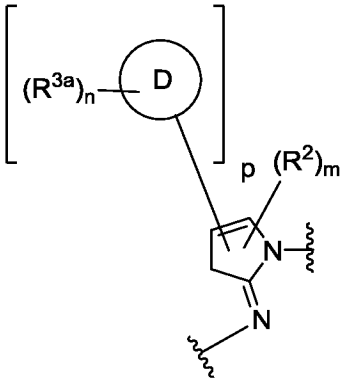
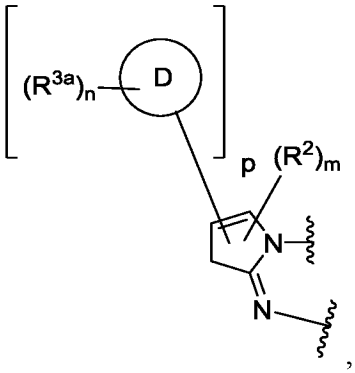

собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо C

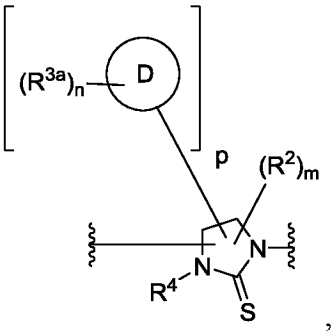
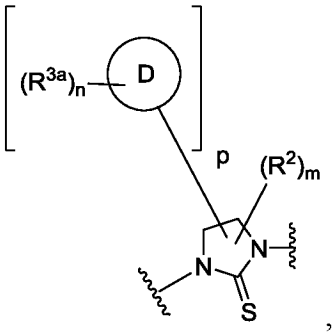
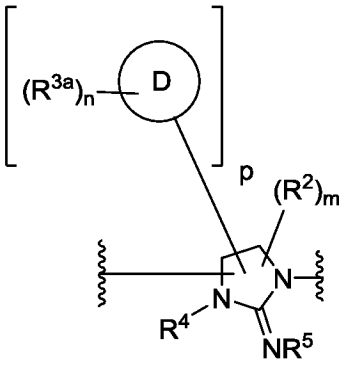
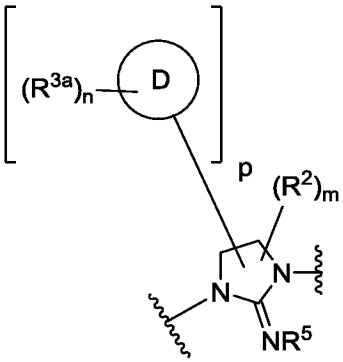
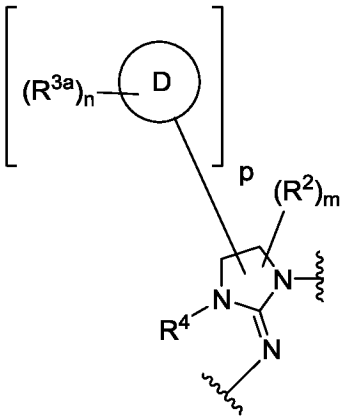
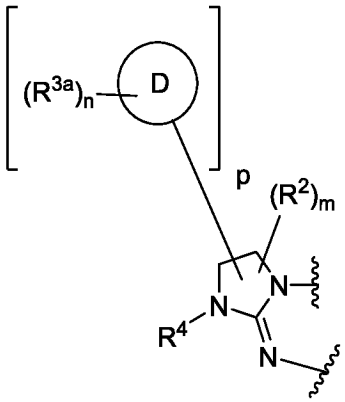
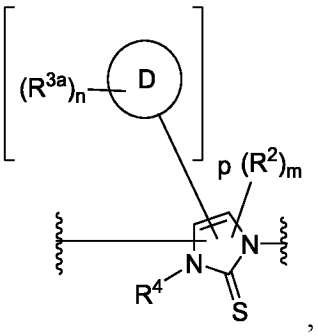
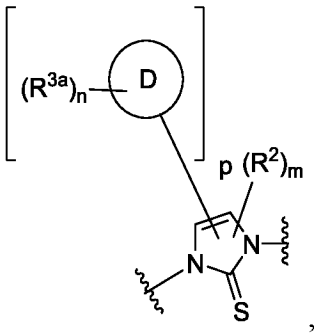
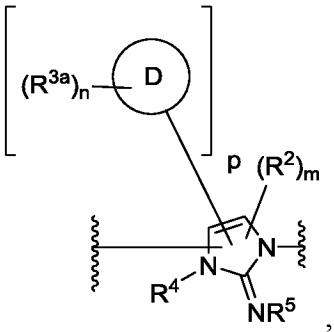
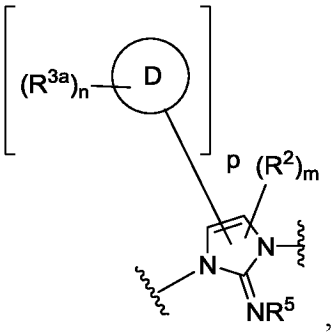
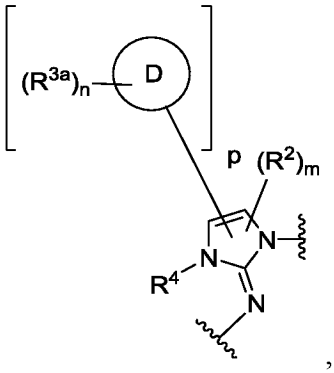
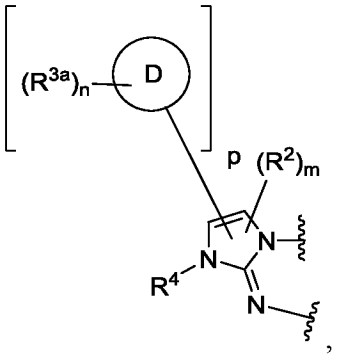
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

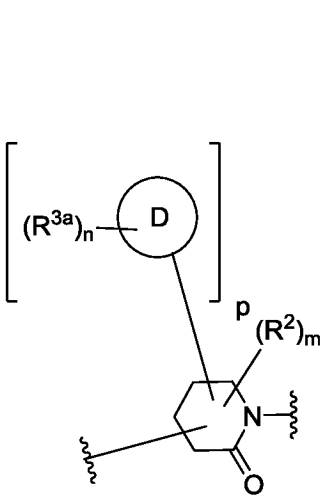
С представляет собой  .

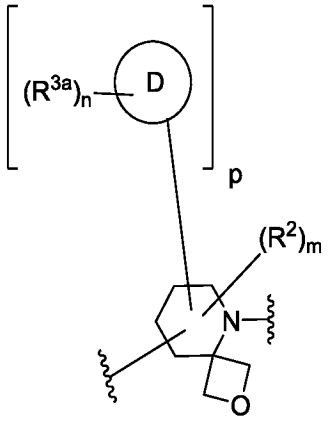
В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:

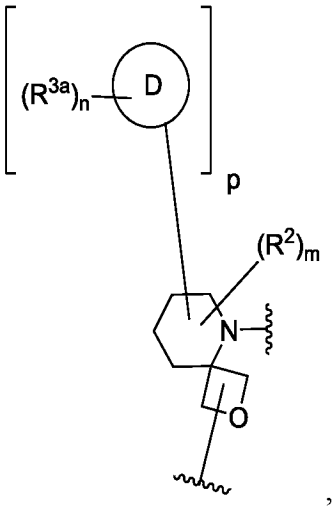


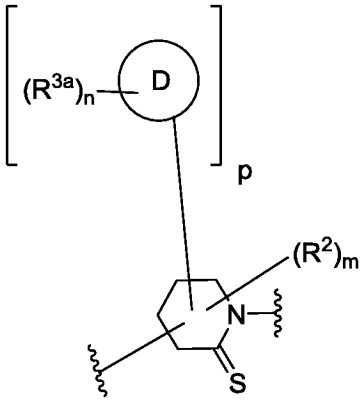

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

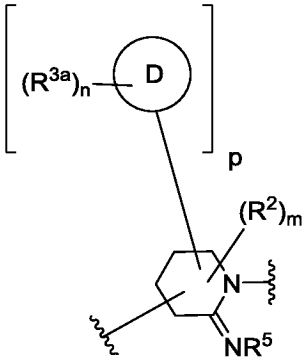

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

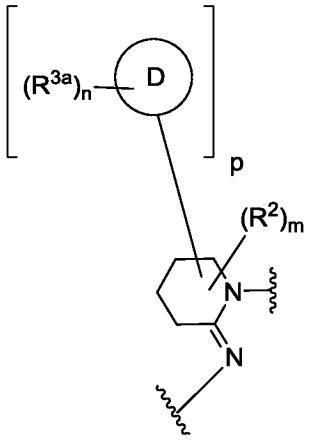


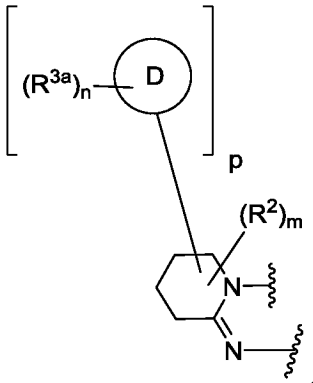
,


,


,


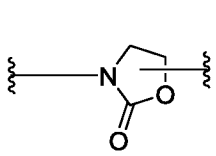
,


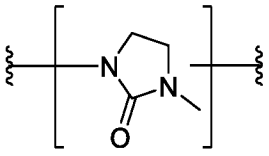
,


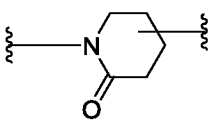
или


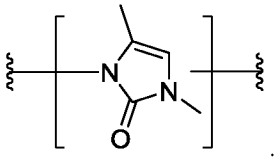
.

В некоторых вариантах осуществления кольцо C выбрано из:



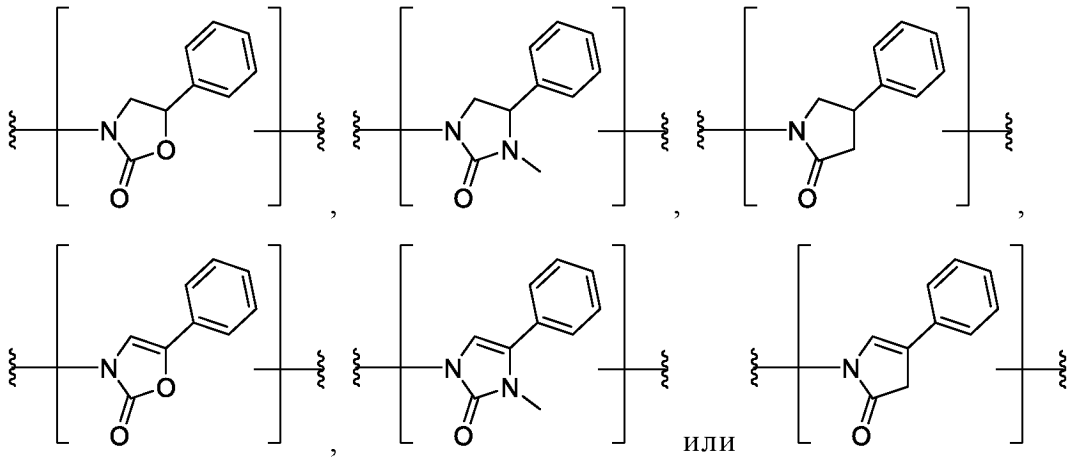
,


,


или


.

В некоторых вариантах осуществления кольцо C выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления кольцо C выбрано из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо D представляет собой кольцо, выбранное из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

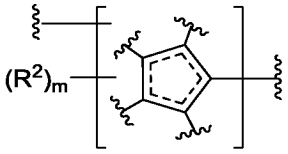
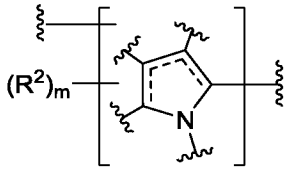
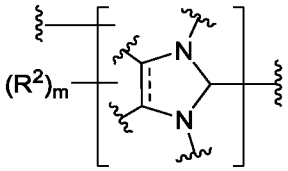
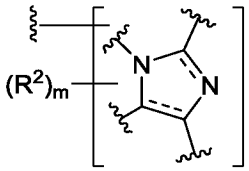
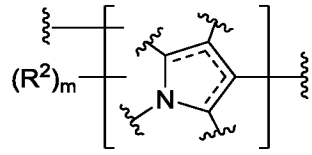
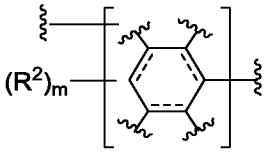
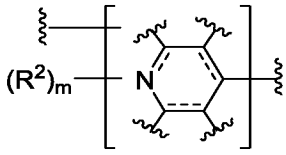
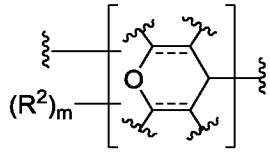
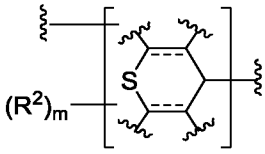
В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

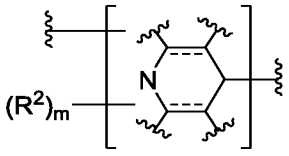
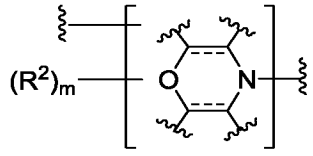
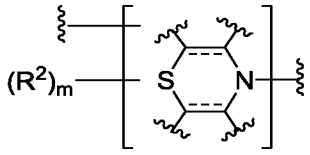
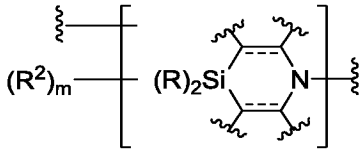
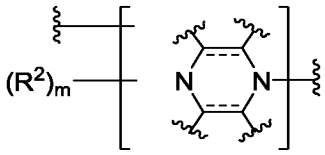
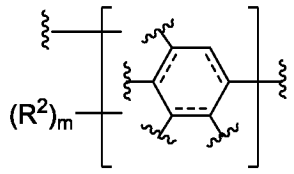
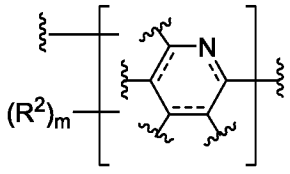
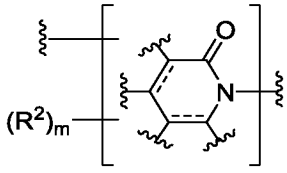
В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой изохинолин. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой имидазо[1,2-a]пиридин.

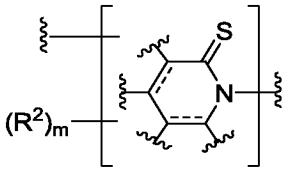
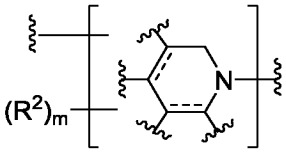
В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

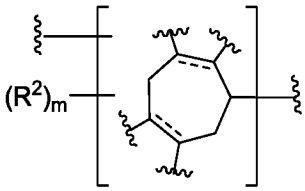
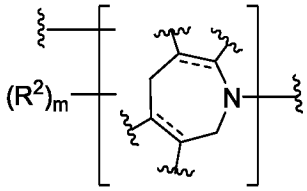
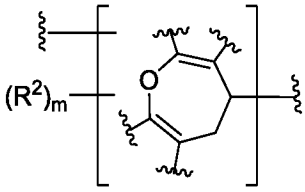
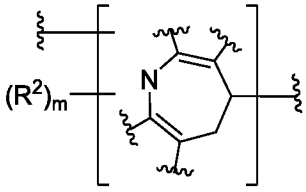
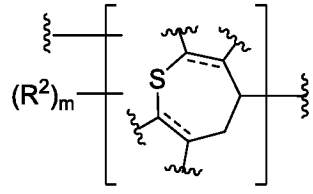
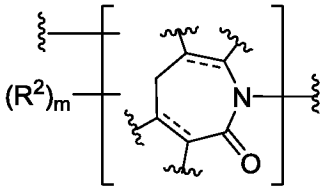
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, где каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещены 1-2 оксогруппами.

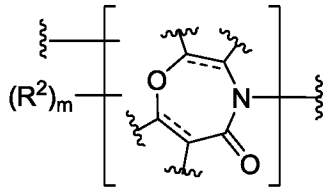
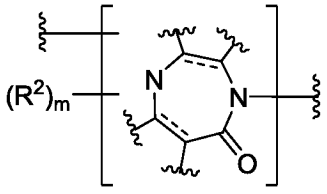
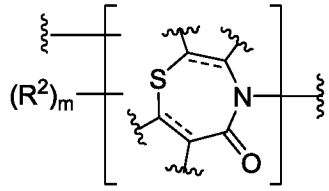
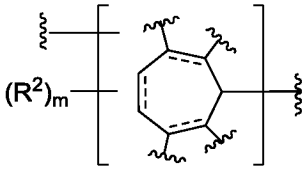
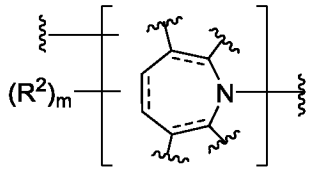
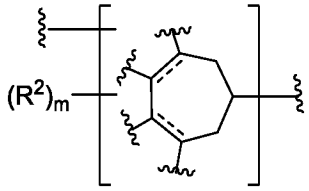
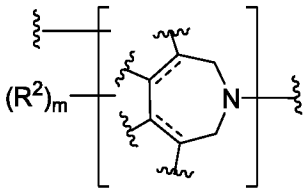
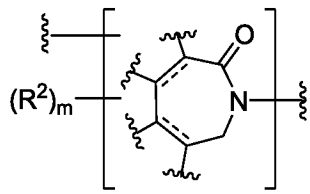
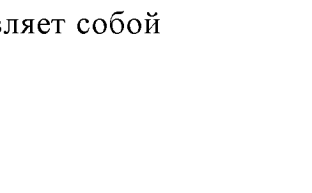
В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

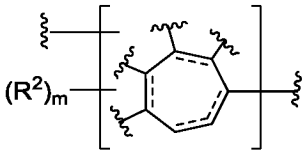
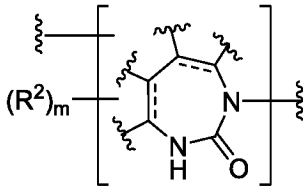
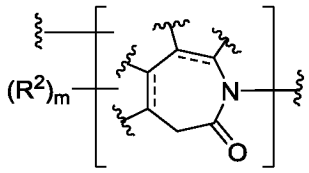
В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой . В некоторых вариантах

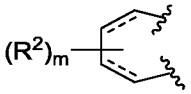
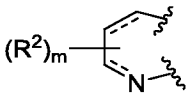
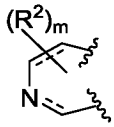
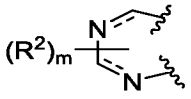
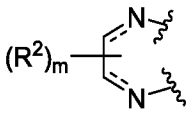
осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

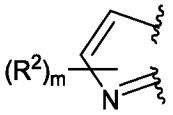
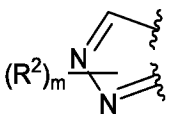
кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  .

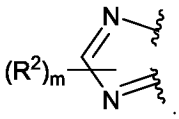
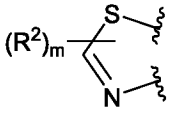
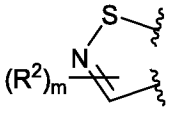
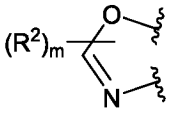
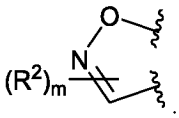
В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F

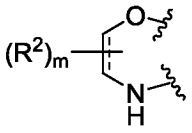
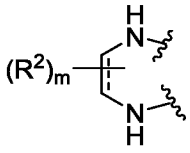
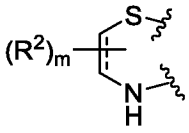
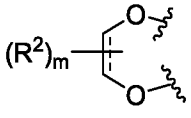
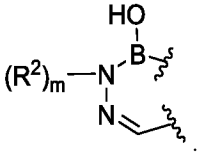
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой  .

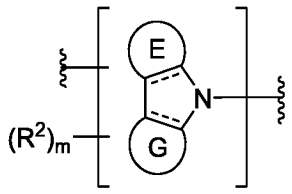
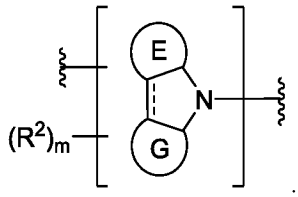
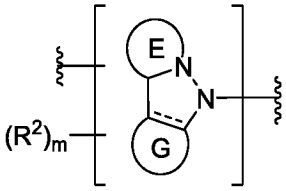
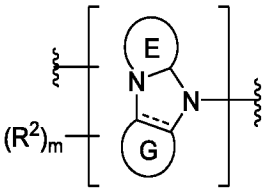
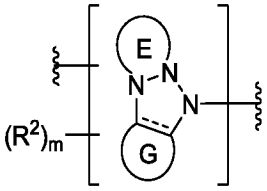
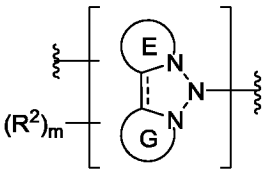
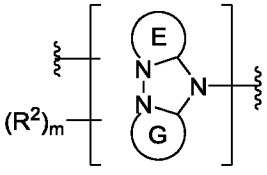

. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой 
.

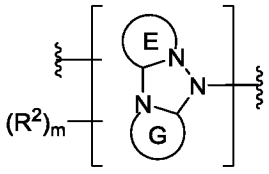
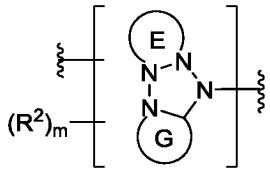
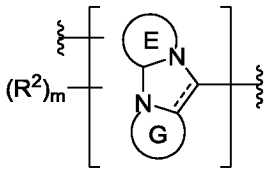
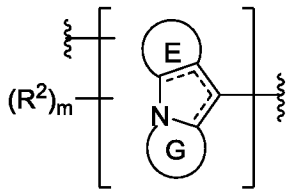
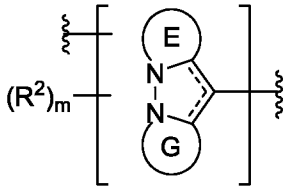
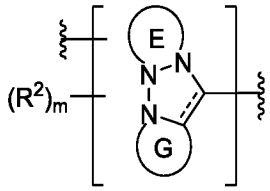
В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E и кольцо G, независимо представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E и кольцо G, независимо представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E и кольцо G, независимо представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо E и кольцо G, независимо представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой 
.

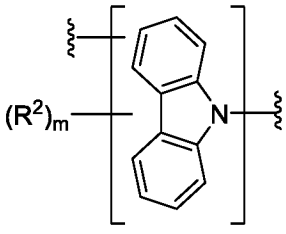
В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой

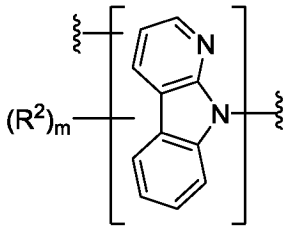
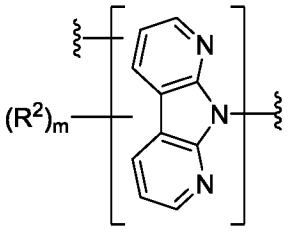
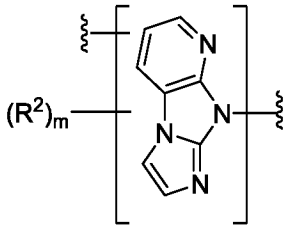
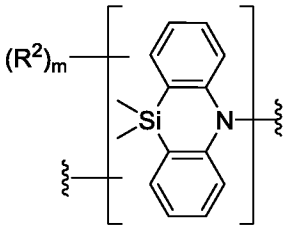
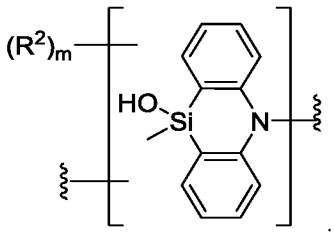
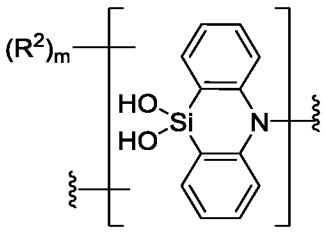
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  .

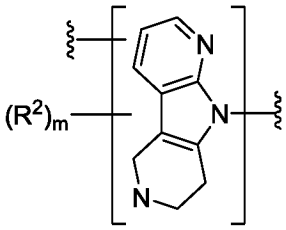
В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо G независимо представляют собой  .

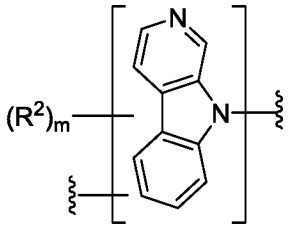
В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В одном варианте осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и

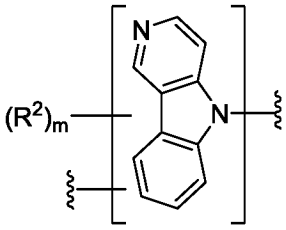
кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  .

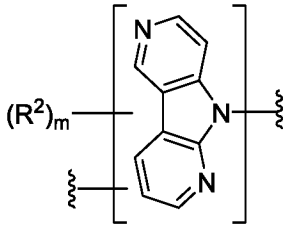
В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления

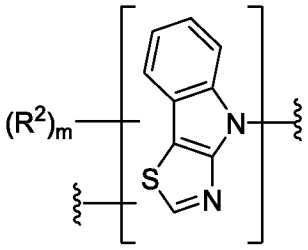
кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

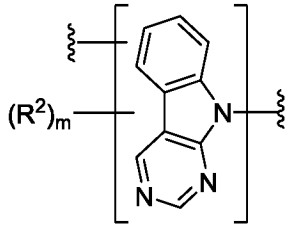


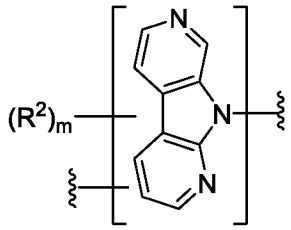
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

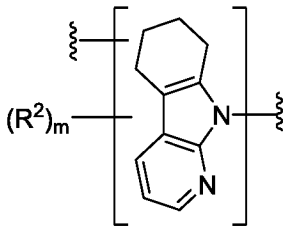


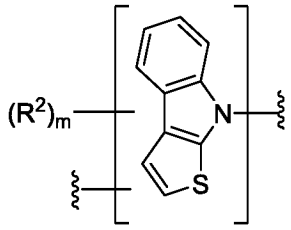
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

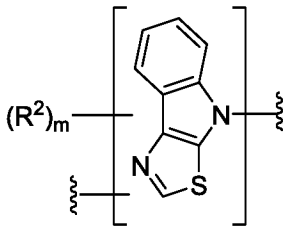


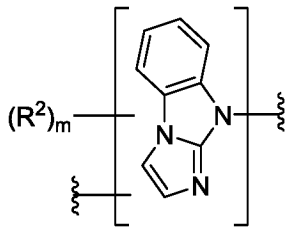
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

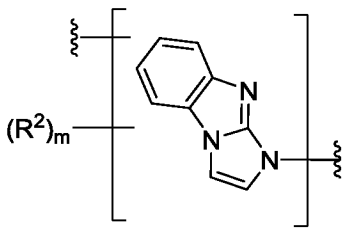


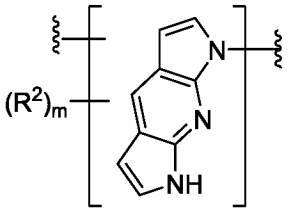
. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

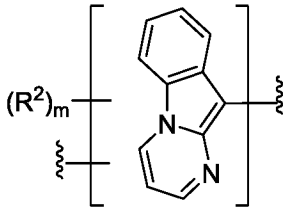


. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой

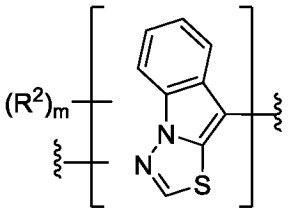


. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой 

. В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G представляют собой



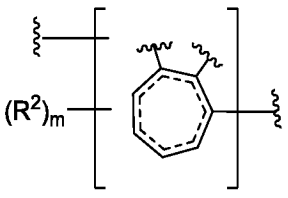
.

В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G выбраны из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

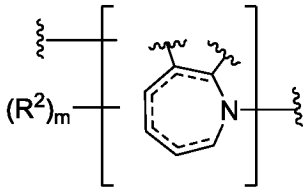
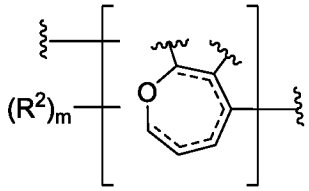
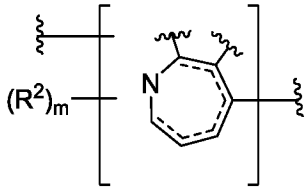
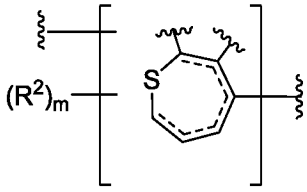
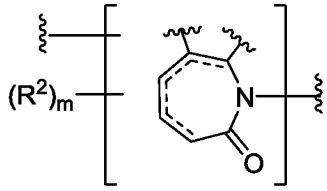
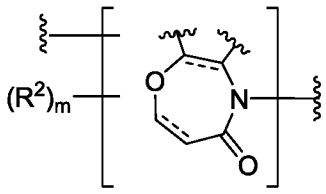
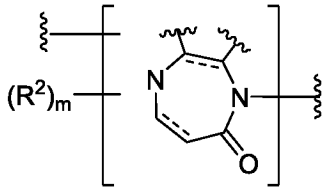
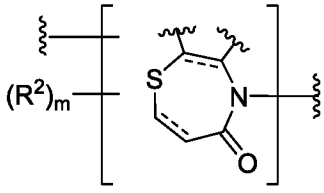
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из 7-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из 7-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой

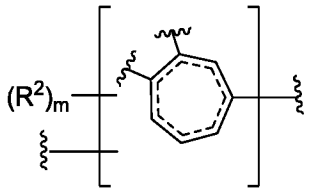


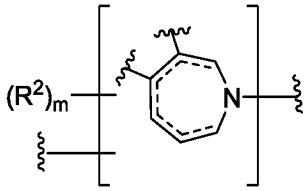
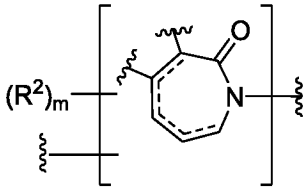
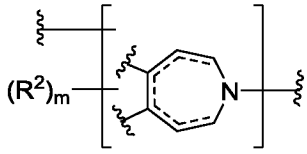
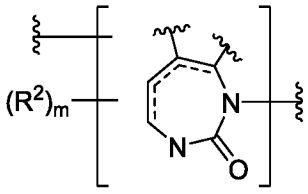
. В некоторых вариантах осуществления кольцо H

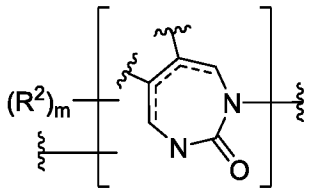
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  .

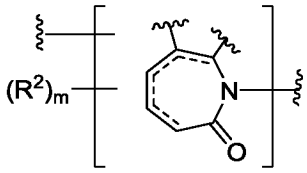
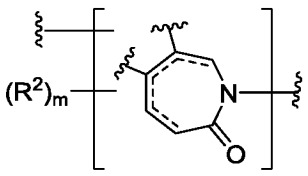
5

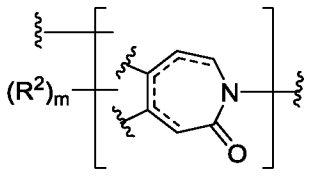
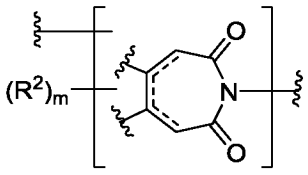
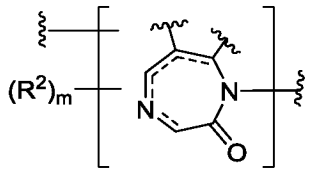
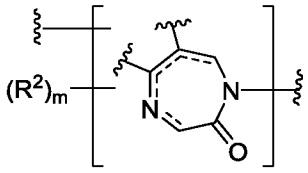
10

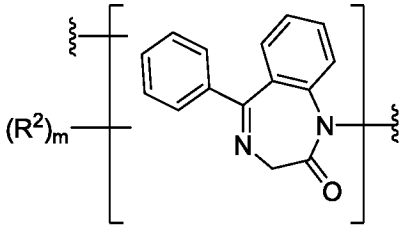


. В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой

осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой  .

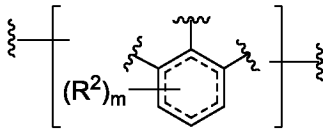
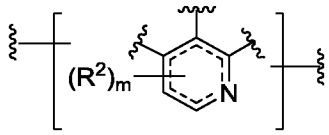
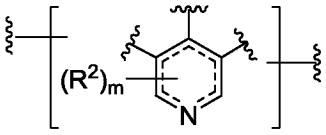
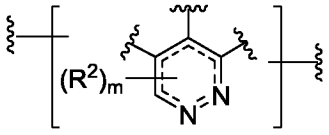
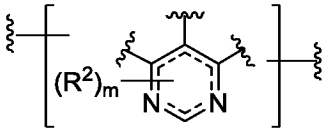
В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо H представляет собой  .

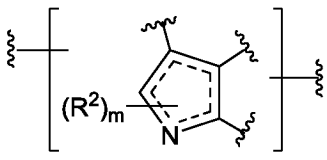
В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо H выбраны из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

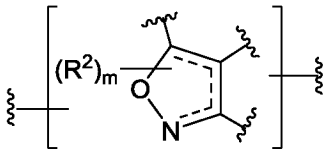
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

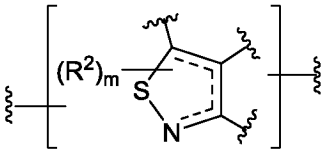
В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 6-членный арил. В некоторых вариантах

осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо I и кольцо J независимо представляют собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо I и кольцо J независимо представляют собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо I и кольцо J независимо представляют собой

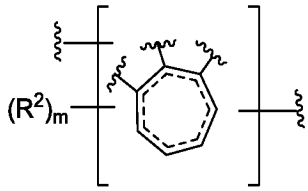


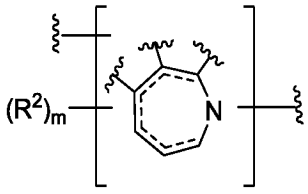
. В некоторых вариантах осуществления кольцо I и кольцо J независимо представляют собой 

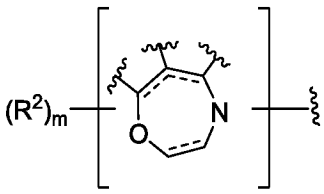
.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

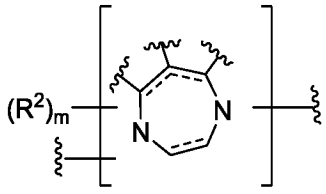
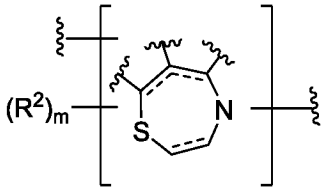
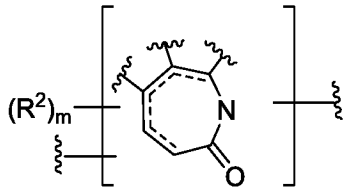
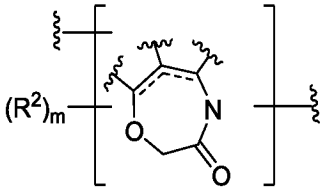
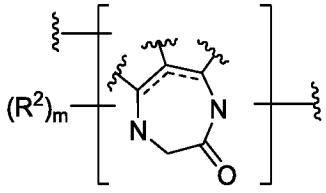
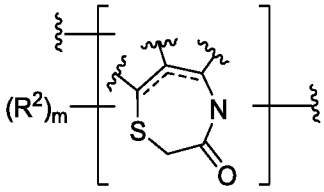
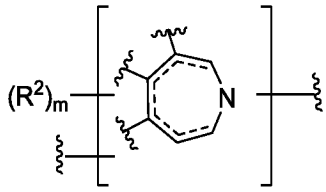
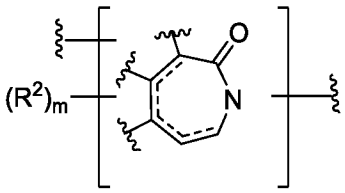
В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила. В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо K необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

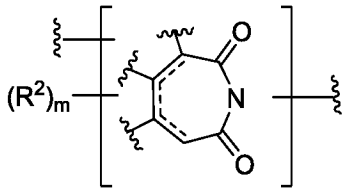
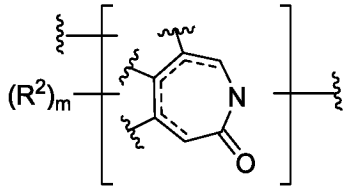
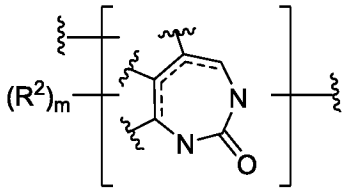
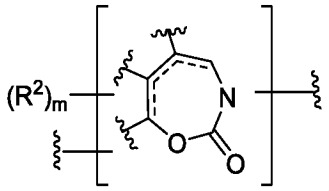
В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой 

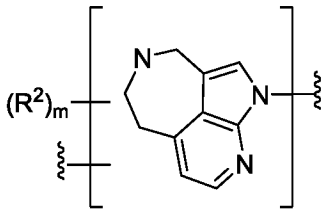
. В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой 

. В некоторых вариантах

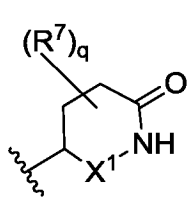
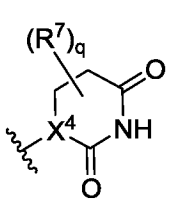
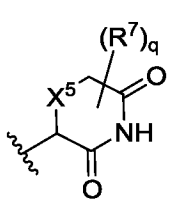
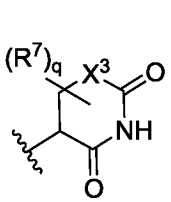
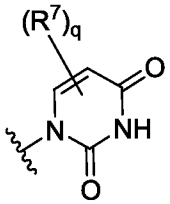
осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах

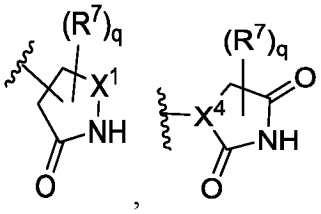
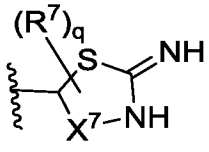
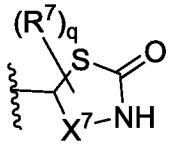
осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо I, кольцо J и кольцо K представляет собой  .

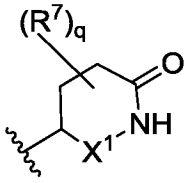
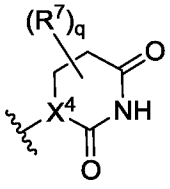
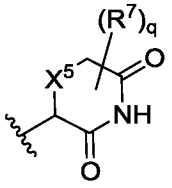
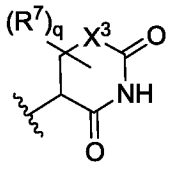
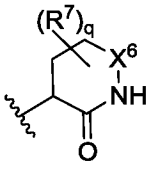
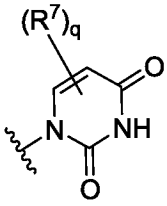
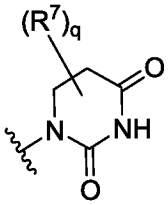
В некоторых вариантах осуществления кольцо I, кольцо J и кольцо K выбраны из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

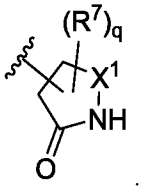
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо M выбрано из:

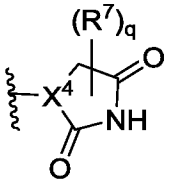
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

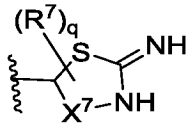

,
, 
или 
.

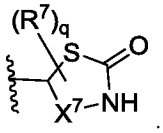
В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой 
. В некоторых

варианте осуществления кольцо M представляет собой  . В некоторых

варианте осуществления кольцо M представляет собой  . В

некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо M представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо M выбрано из указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает алифатическую C_1-C_3-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(D)(H)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-C(D)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -NR-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-CH_2NR-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает или -O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-CH_2O-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -S-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -OC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(O)-

. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-NRS(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает $-S(O)_2NR-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(O)NR-.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, ═ обозначает ординарную или двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления ═ обозначает ординарную связь. В некоторых вариантах осуществления ═ обозначает двойную связь.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 5. В некоторых вариантах осуществления m равно 6. В некоторых вариантах осуществления m равно 7. В некоторых вариантах осуществления m равно 8. В некоторых вариантах осуществления m равно 9. В некоторых вариантах осуществления m равно 10. В некоторых вариантах осуществления m равно 11. В некоторых вариантах осуществления m равно 12. В некоторых вариантах осуществления m равно 13. В некоторых вариантах осуществления m равно 14. В некоторых вариантах осуществления m равно 15. В некоторых вариантах осуществления m равно 16.

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

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

В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В

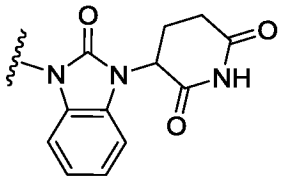
некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 4.

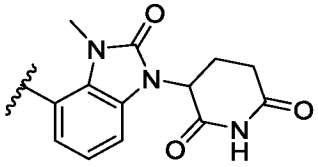
В некоторых вариантах осуществления n выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

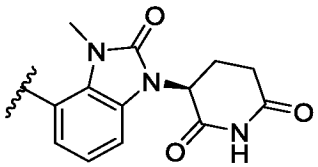
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, p равно 0 или 1.

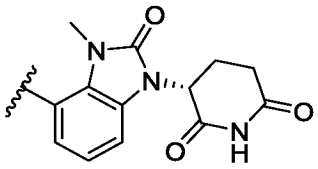
В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

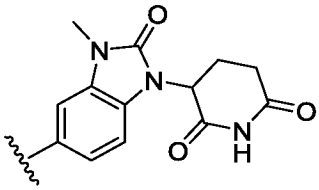
В некоторых вариантах осуществления p выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

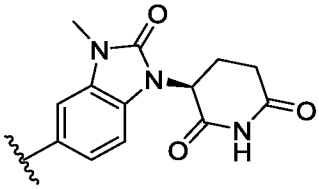
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

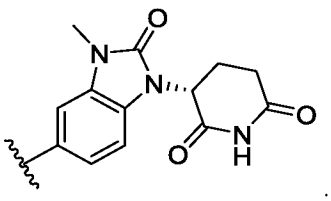
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

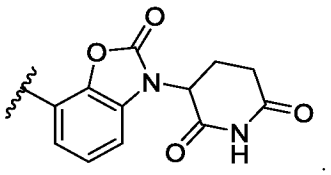
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

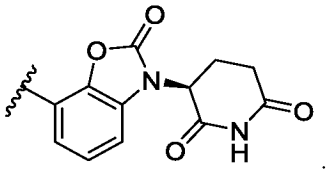
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

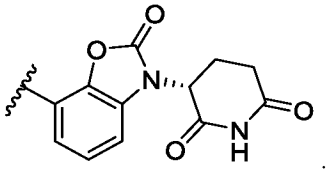
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

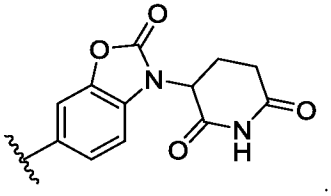
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

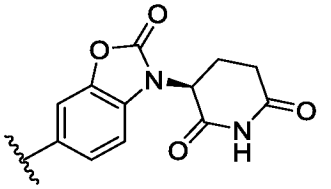
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

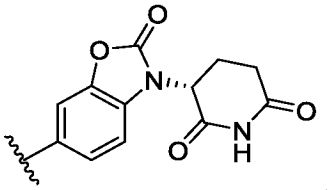
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

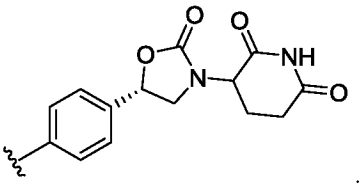
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

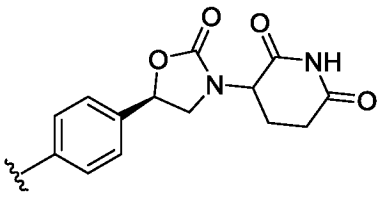
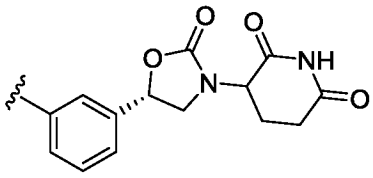
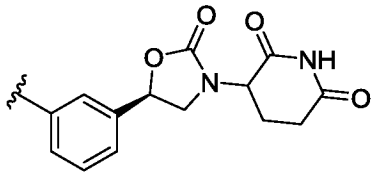
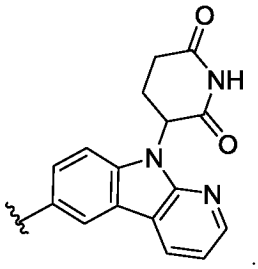
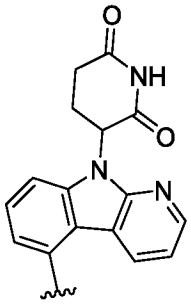
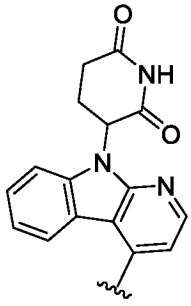
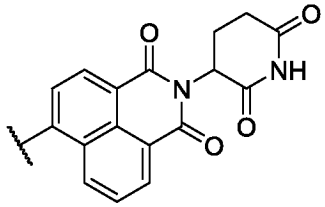
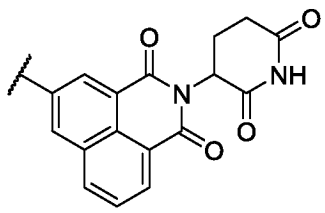
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

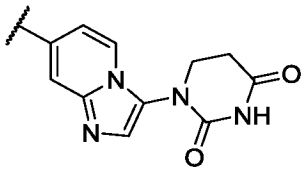
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

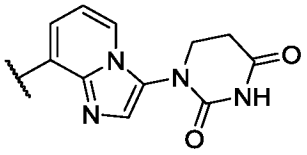
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

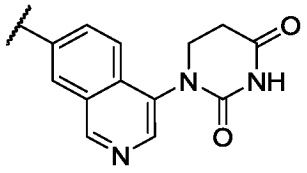
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

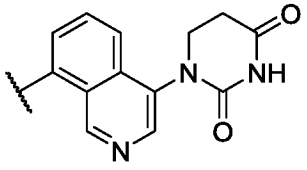
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает 
. В некоторых вариантах

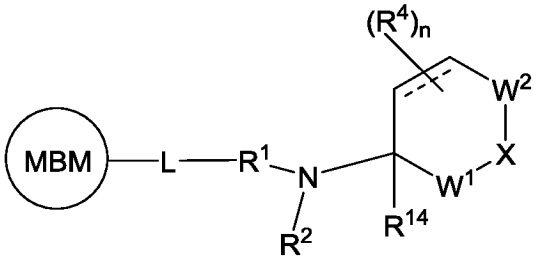
осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах

осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах

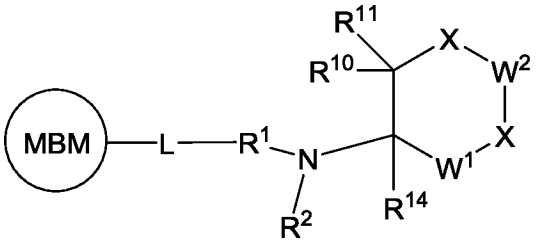
осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах

осуществления LBM обозначает  .

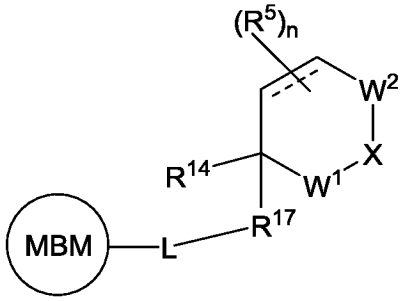
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-p-1, I-p-2 или I-p-3 соответственно:



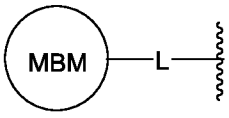
I-p-1

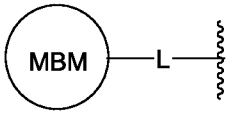


I-p-2



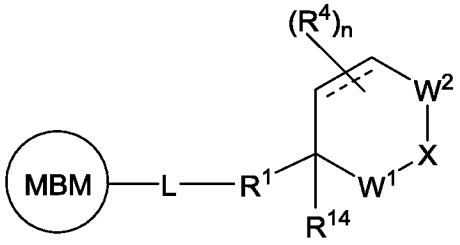
I-p-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^2, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{17}, W^1, W^2, X, ═ и n, является такой, как определено в WO2017/197051, который во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки, и где фрагмент 

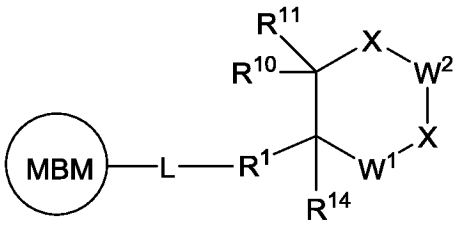
присоединен к R^1, кольцо образовано путем объединения R^1 и R^2 иди R^{17} в положении присоединения R^{12}, как это определено в WO2017/197051, при этом фрагмент 

занимает место заместителя R^{12}.

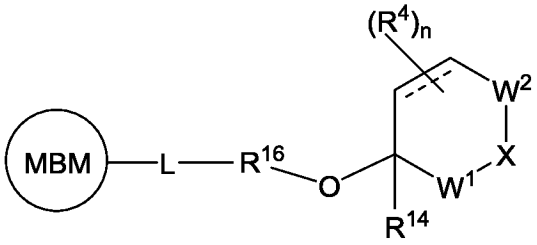
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-p-4, I-p-5, I-p-6 или I-p-7 соответственно:



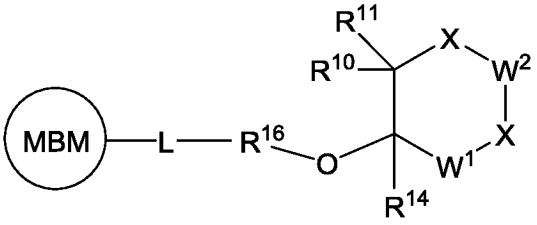
I-p-4



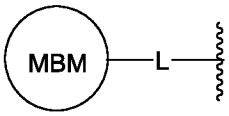
I-p-5

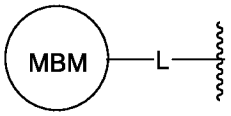


I-p-6



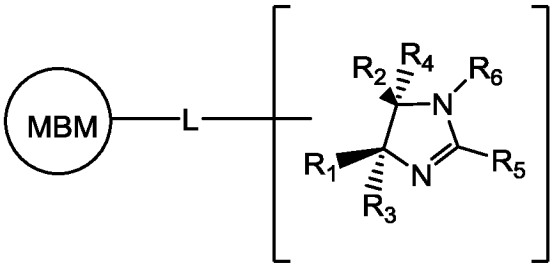
I-p-7

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{16}, W^1, W^2, X, ═ и n, является такой, как определено в WO2018/237026, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, и где фрагмент 

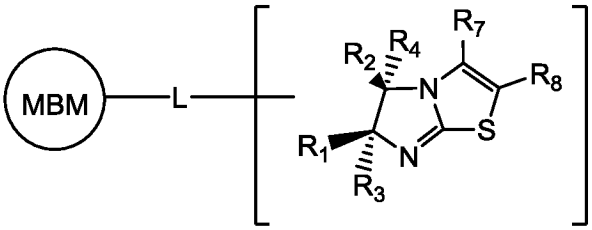
присоединен к R^1 или R^{16} в положении присоединения R^{12}, как это определено в WO2018/237026, при этом фрагмент 

занимает место заместителя R^{12}.

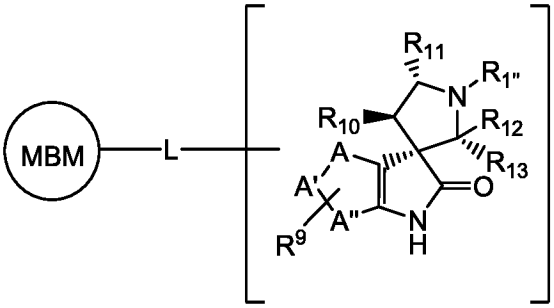
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий MDM2 (т.е. двойную минуту 2 человека или HDM2)-E3-лигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-q-1, I-q-2, I-q-3, I-q-4, I-q-5, I-q-6, I-q-7, I-q-8, I-q-9, I-q-10, I-q-11, I-q-12, I-q-13, I-q-14, I-q-15, I-q-16, I-q-17 или I-q-18 соответственно:



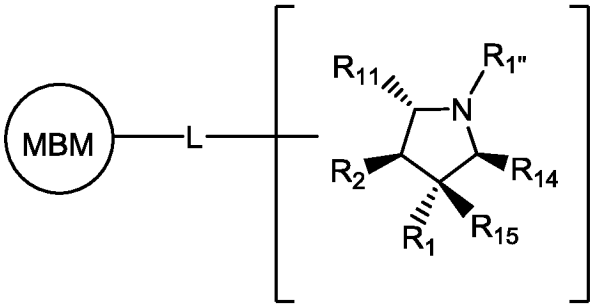
I-q-1



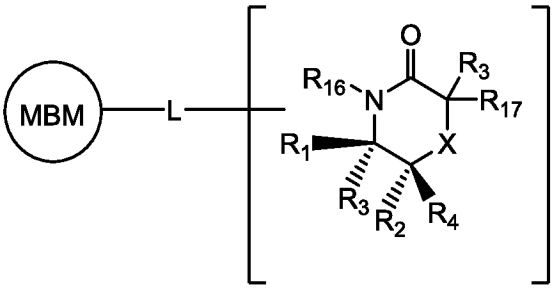
I-q-2



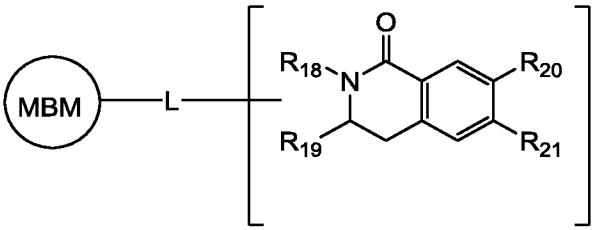
I-q-3



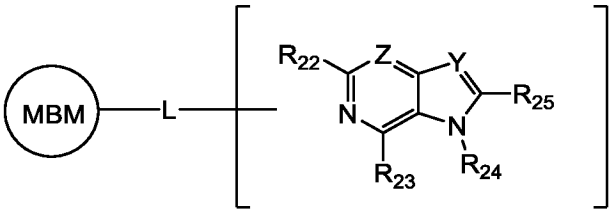
I-q-4



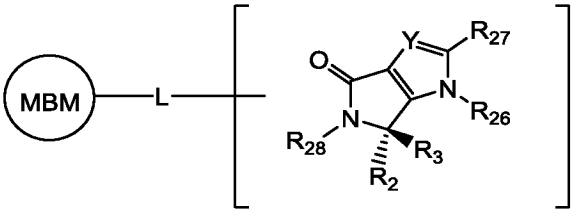
I-q-5



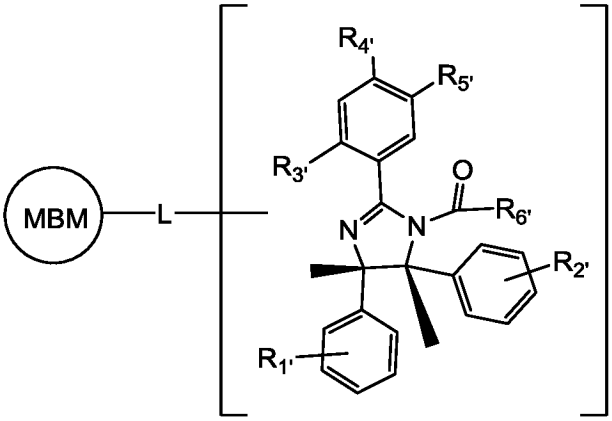
I-q-6



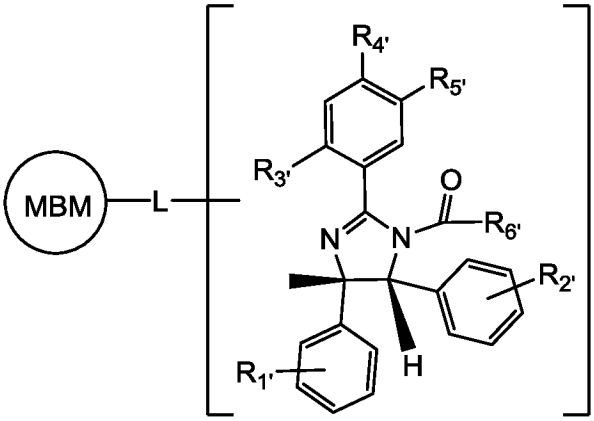
I-q-7



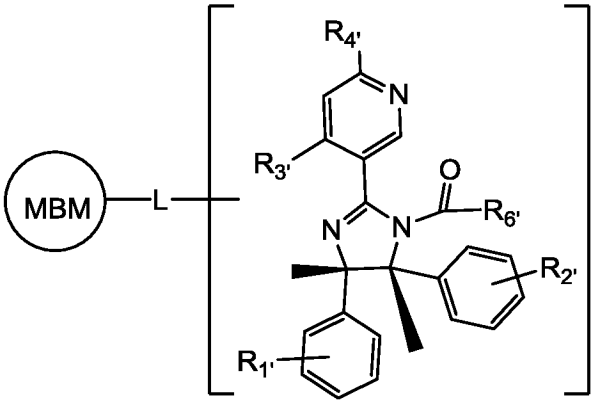
I-q-8



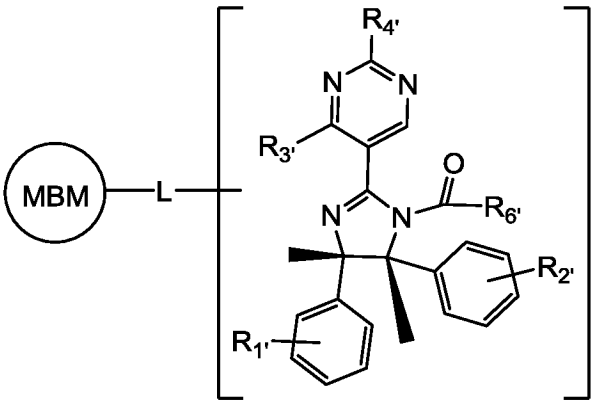
I-q-9



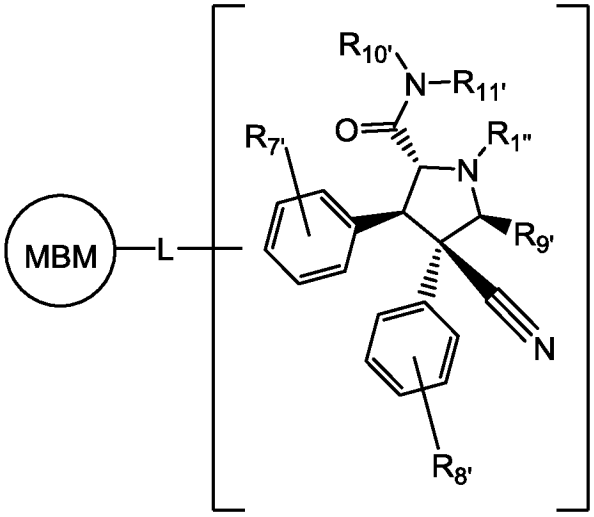
I-q-10



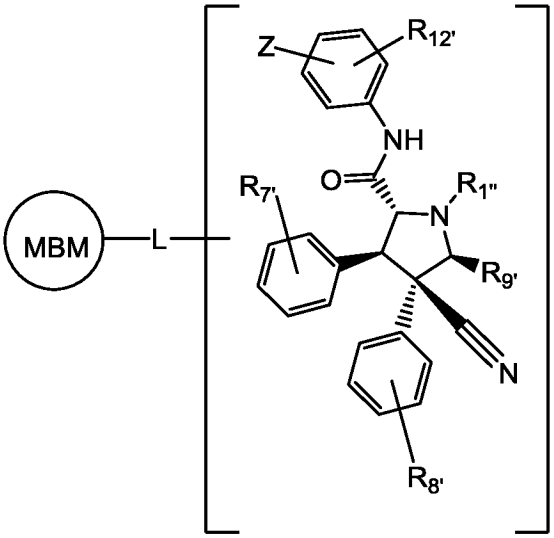
I-q-11



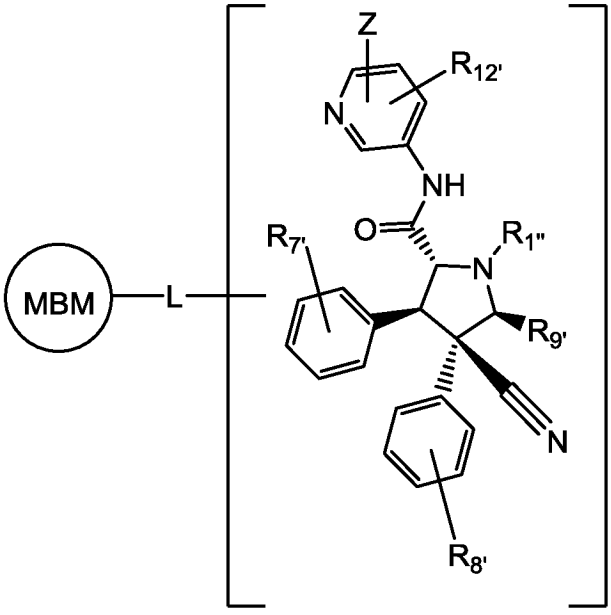
I-q-12



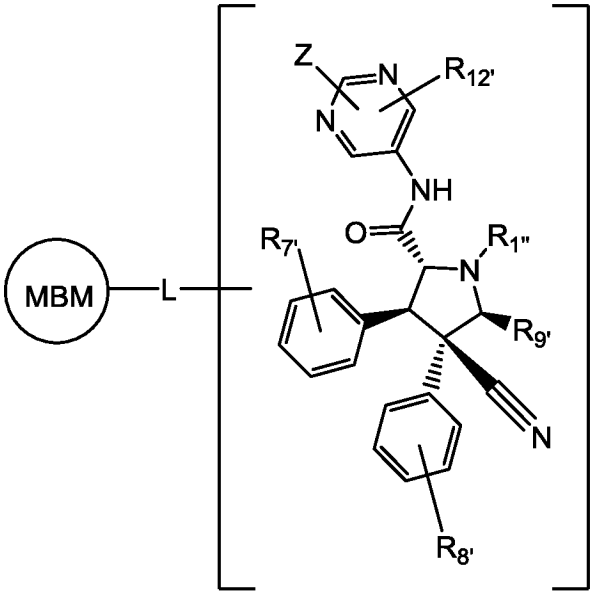
I-q-13



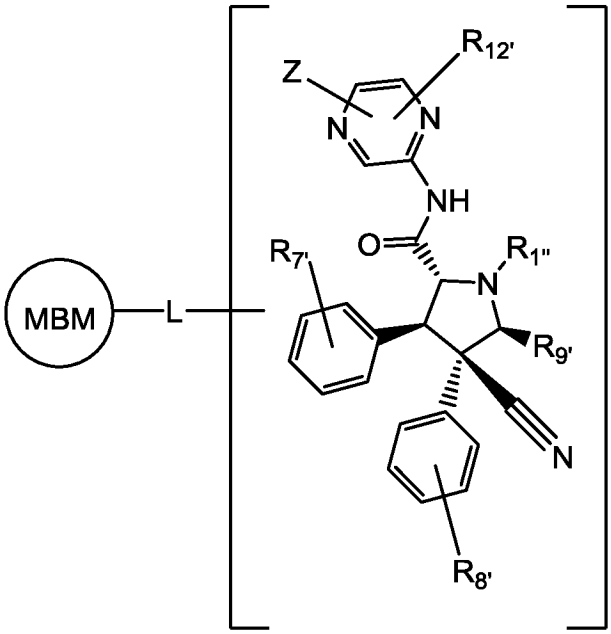
I-q-14



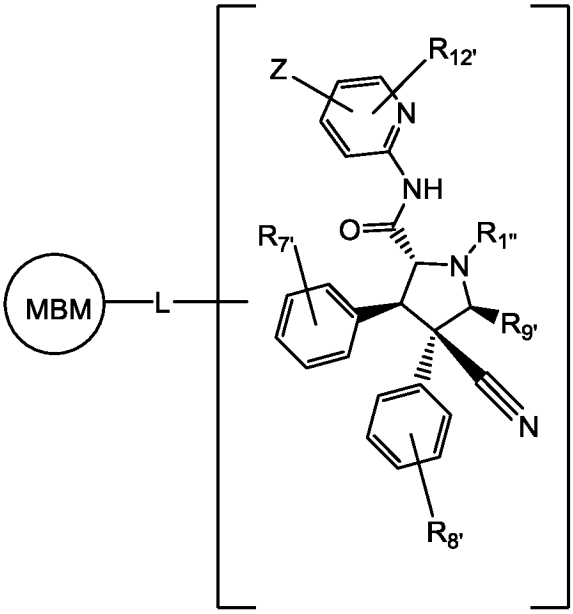
I-q-15



I-q-16



I-q-17

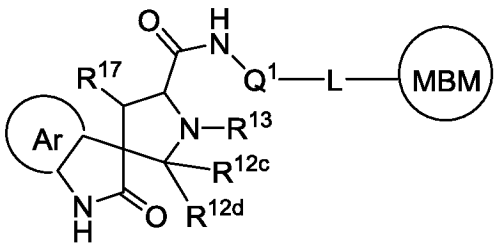


I-q-18

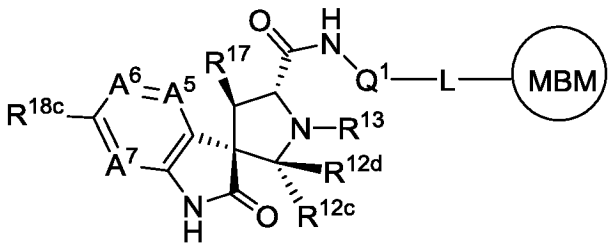
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MDM2 являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y и Z, является такой, как определено и описано в WO2017/011371 и US2017/008904, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение формул I-q-1, I-q-2, I-q-3, I-q-4, I-q-5, I-q-6, I-q-7, I-q-8, I-q-9, I-q-10, I-q-11, I-q-12, I-q-13, I-q-14, I-q-15, I-q-16, I-q-17 или I-q-18 определено с помощью определений, приведенных выше для формулы I-aaa-1, I-aaa-2, I-aaa-3, I-aaa-4, I-aaa-5, I-aaa-6, I-aaa-7, I-aaa-8, I-aaa-9, I-aaa-10, I-aaa-11, I-aaa-12, I-aaa-13, I-aaa-14, I-aaa-15, I-aaa-16, I-aaa-17, I-aaa-18, I-aaa-19 или I-aaa-20.

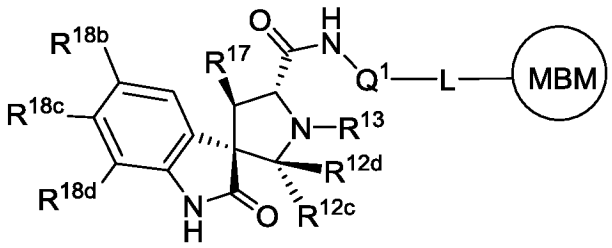
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий MDM2 (т.е. двойную минуту 2 человека или HDM2)-E3-лигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-q-19, I-q-20 или I-q-21 соответственно:



I-q-19



I-q-20

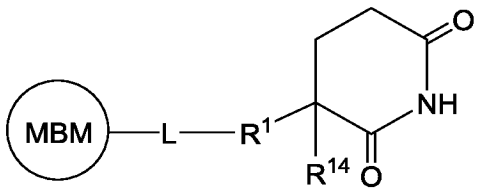


I-q-21

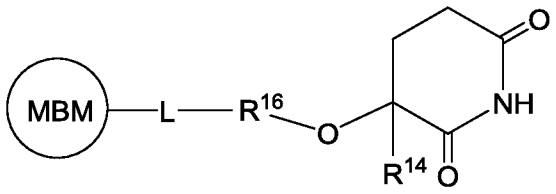
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MDM2 являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^{12c}, R^{12d}, R^{13}, R^{17}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, A^5, A^6, A^7, Q^1 и Ar, является такой, как определено и описано в WO2017/176957 и US2019/127387, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение формул I-q-19, I-q-20 или I-q-21 определено с помощью определений, приведенных выше для формулы I-bbb-1, I-bbb-2 и I-bbb-3.

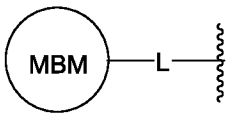
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-r-1 или I-r-3 соответственно:

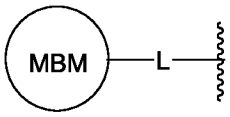


I-r-1



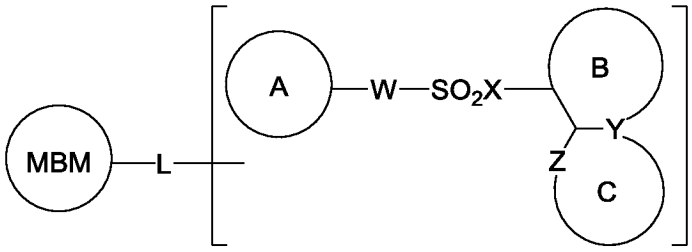
I-r-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^{14} и R^{16} является такой, как определено в WO2018/237026, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, и где фрагмент 

присоединен к R^1 или R^{16} в положении присоединения R^{12}, как это определено в WO2018/237026, при этом фрагмент 

занимает место заместителя R^{12}.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-s:

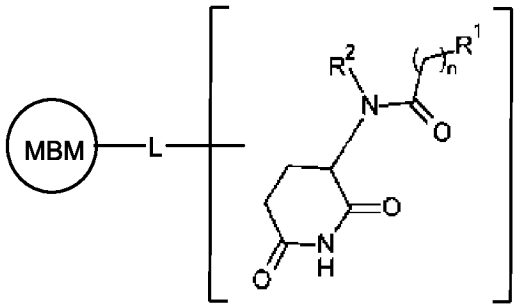


I-s

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A, B, C, W, X, Y и Z, является такой, как описано и определено в US5721246, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

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

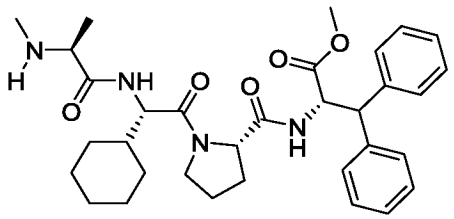
убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-t:



I-t

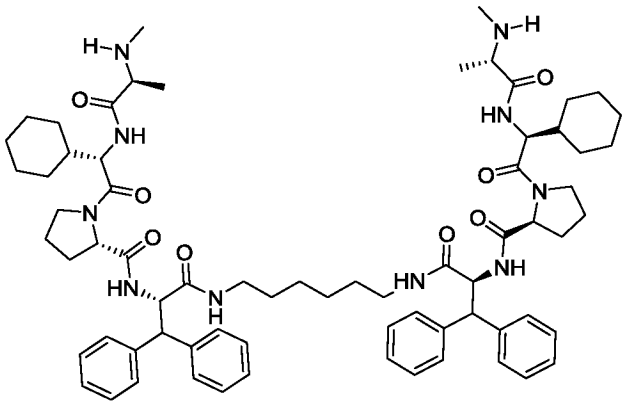
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R_1, R_2 и n, является такой, как описано и определено в WO2019/043214, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент, как это описано в публикации Varfolomeev, E. *et al., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, такой как, например

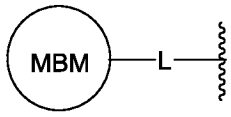


и

MV1

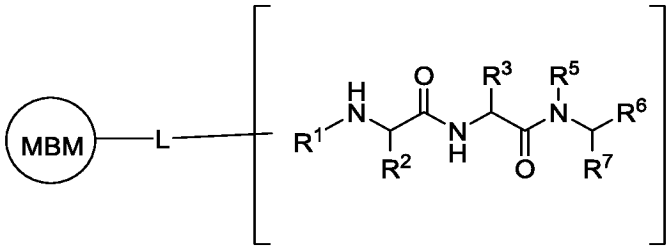


BV6

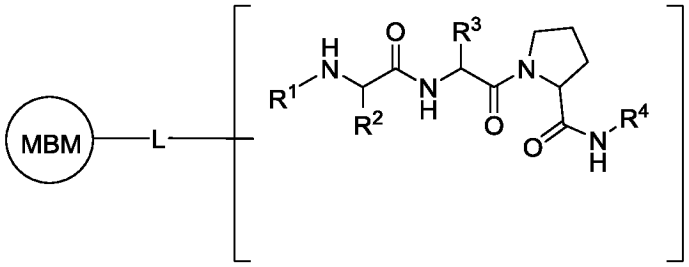


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

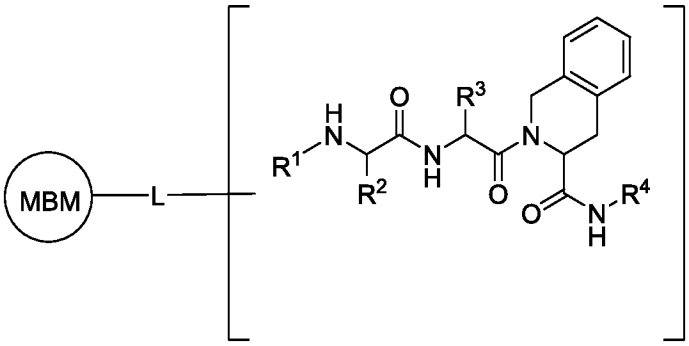
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, обозначает связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-u-1, I-u-2, I-u-3 или I-u-4 соответственно:



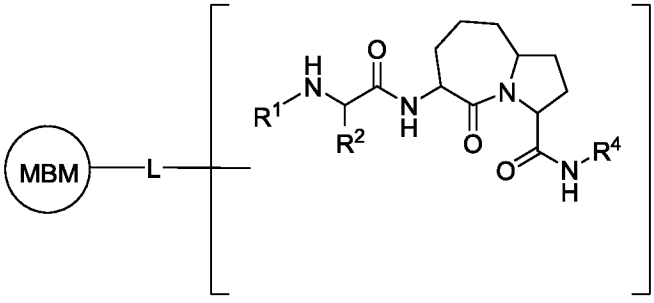
I-u-1



I-u-2



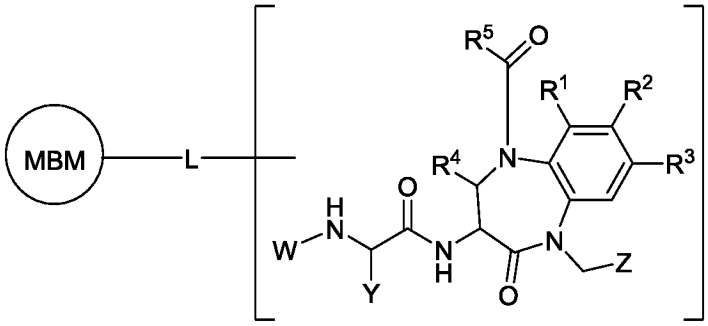
I-u-3



I-u-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, и R^7, является такой, как определено и описано в WO2017/011590 и US2007/037004, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

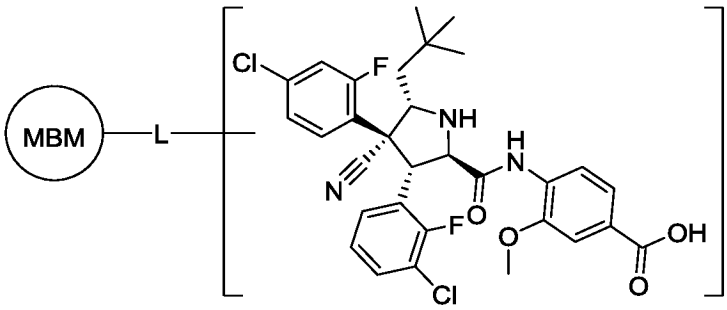
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий IAP фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-v:



I-v

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5, является такой, как определено в WO2014/044622, US2015/0225449. WO2015/071393 и US2016/0272596, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

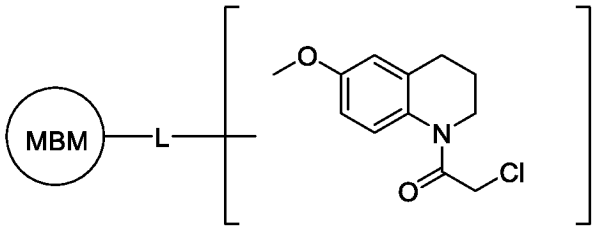
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-w:



I-w

или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в публикации Hines, J. et al., *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

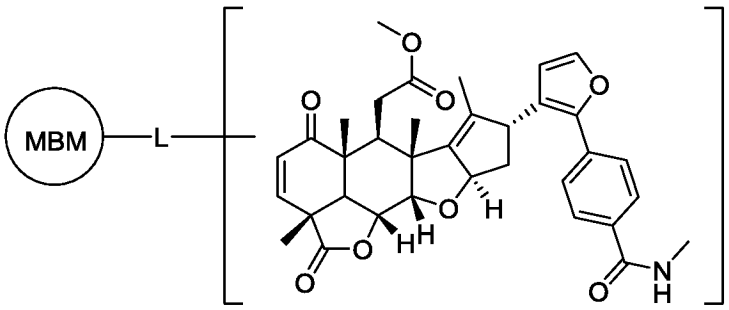
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий DCAF16 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-x:



I-x

или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в публикации Zhang, X. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

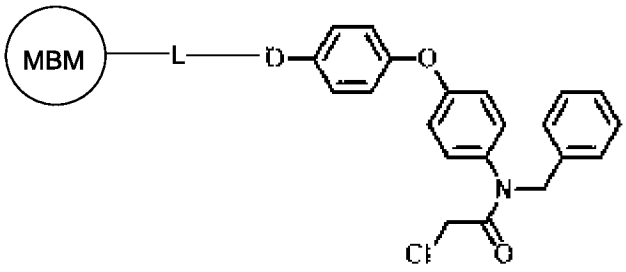
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RNF114 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-y:



I-y

или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в публикации Spradin, J.N. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

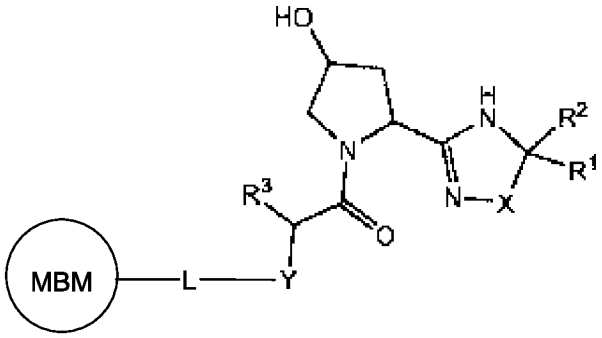
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RNF4 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-z:



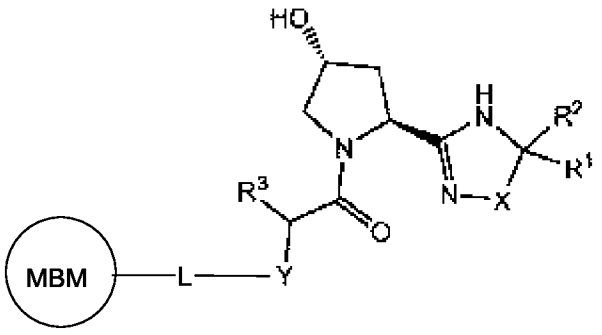
I-z

или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в публикации Ward, C.C., et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-aa-1 или I-aa-2:



I-aa-1

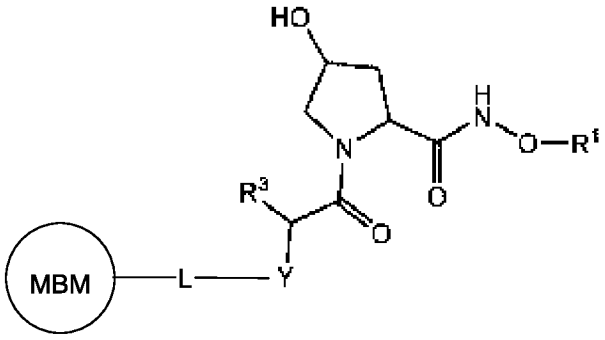


I-aa-2

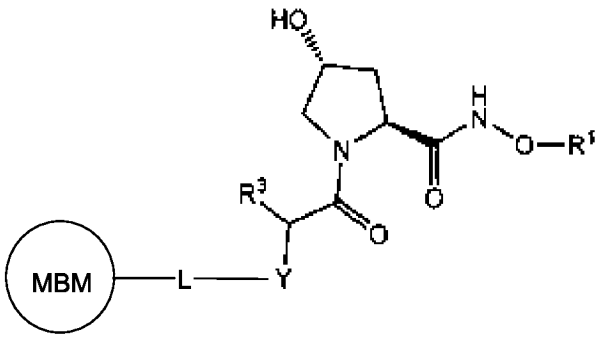
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^2, R^3, X и Y, является такой, как определено и описано в

WO2019/084026, полное которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-aa-3 или I-aa-3:



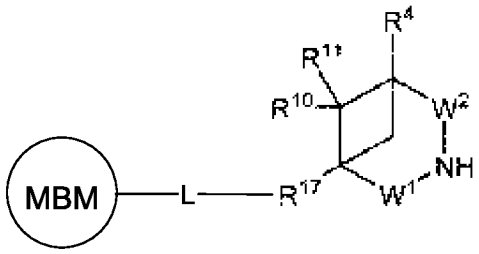
I-aa-3



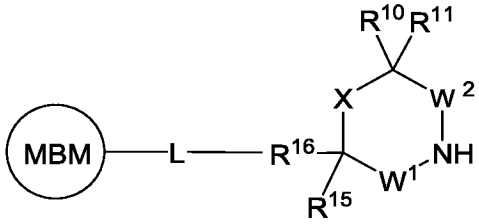
I-aa-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^3 и Y, является такой, как определено и описано в WO2019/084030, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

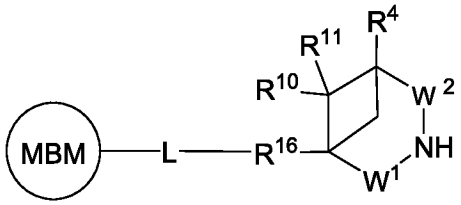
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-bb-1, I-bb-2, I-bb-3 или I-bb-4:



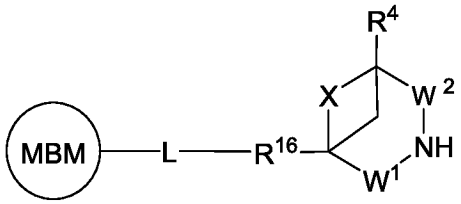
I-bb-1



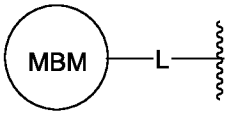
I-bb-2

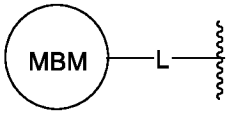


I-bb-3



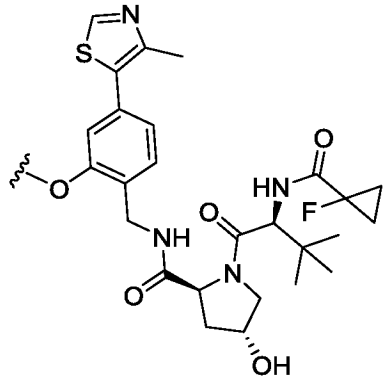
I-bb-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, W^1, W^2 и X, является такой, как определено в WO2019/099868, который во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки, и в которой фрагмент 

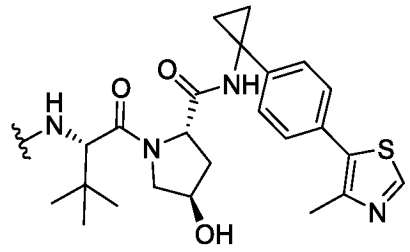
присоединен к R^{17} или R^{16} в положении присоединения R^{12}, как это определено в WO2018/237026, при этом фрагмент 

занимает место заместителя R^{12}.

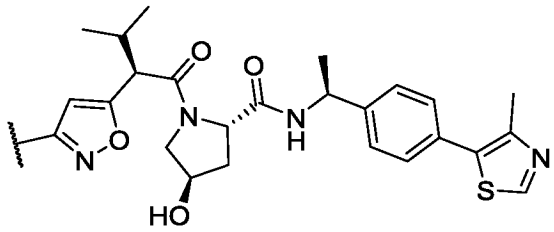
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



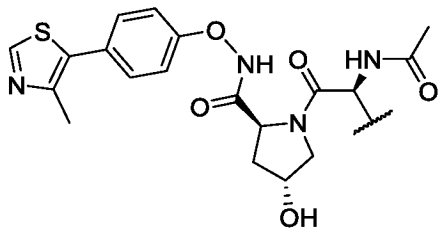
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



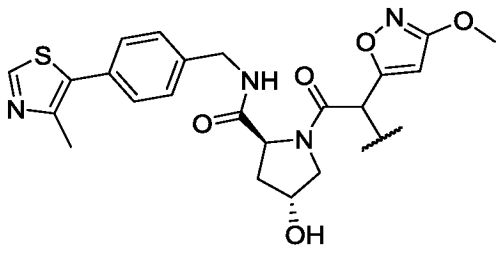
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



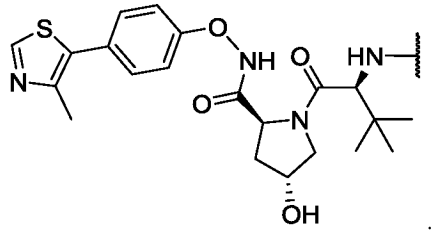
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



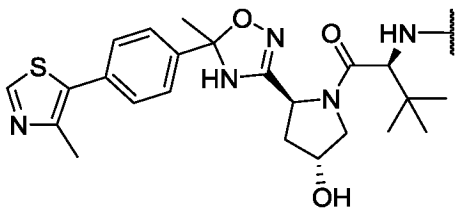
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



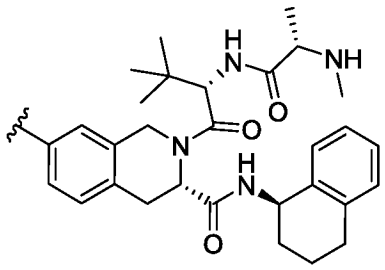
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



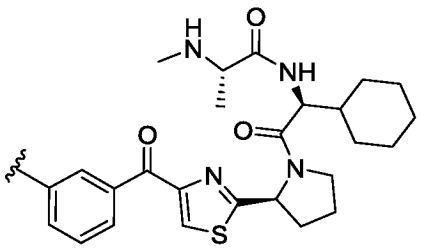
. В некоторых вариантах осуществления LBM



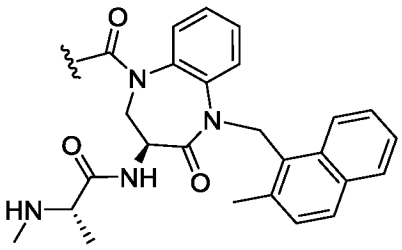
обозначает . В некоторых вариантах



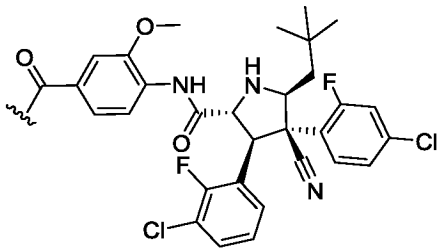
осуществления LBM обозначает . В некоторых



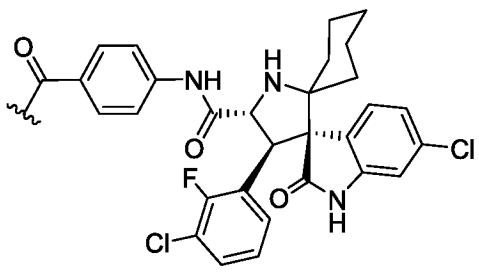
вариантах осуществления LBM обозначает . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



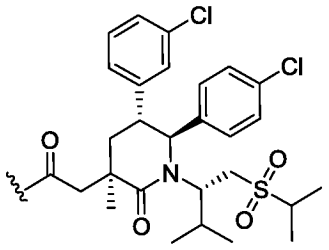
. В некоторых вариантах осуществления LBM



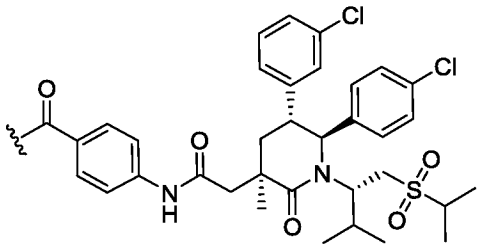
обозначает . В некоторых вариантах



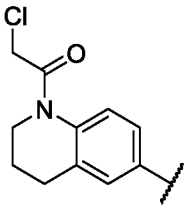
осуществления LBM обозначает . В некоторых



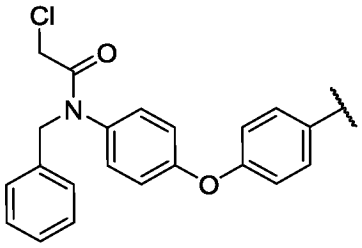
вариантах осуществления LBM обозначает . В некоторых



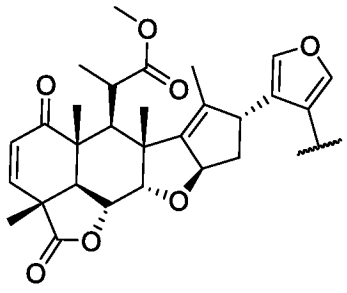
вариантах осуществления LBM обозначает . В



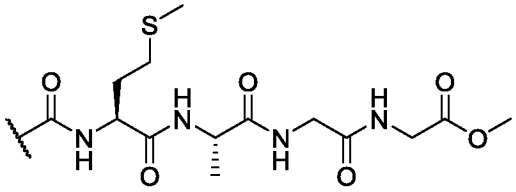
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает . В некоторых



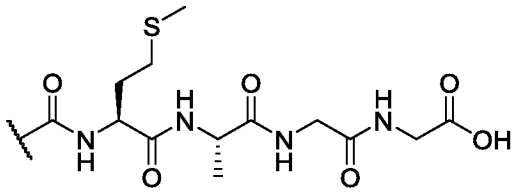
вариантах осуществления LBM обозначает . В



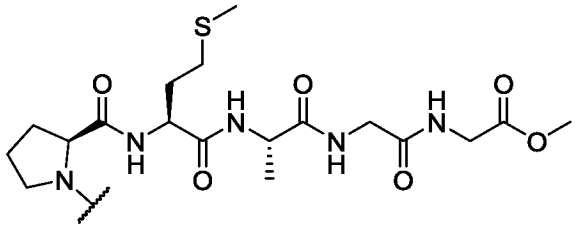
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

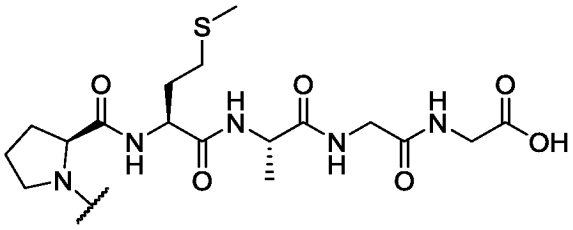
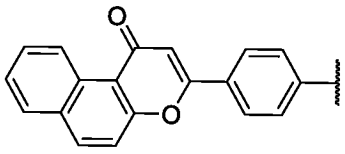
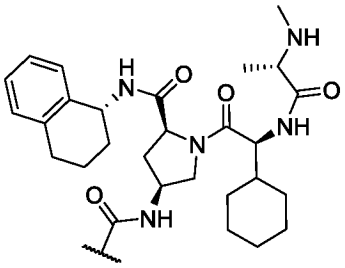
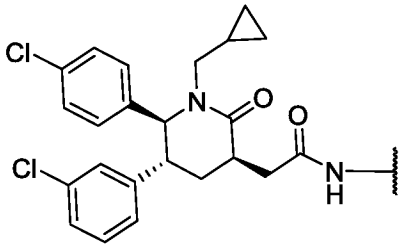


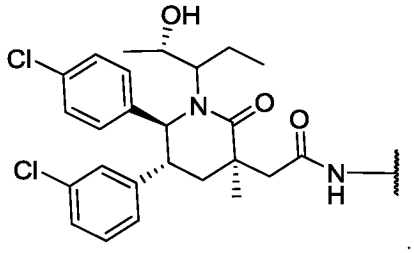
. В некоторых вариантах осуществления LBM

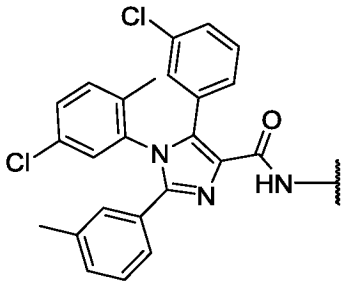


обозначает . В некоторых вариантах

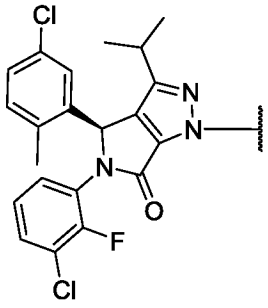
осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

 . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах

осуществления LBM обозначает  . В некоторых

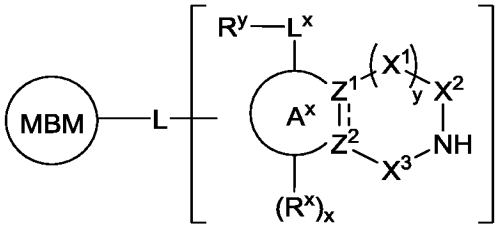


вариантах осуществления LBM обозначает . В некоторых



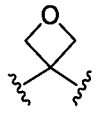
вариантах осуществления LBM обозначает .

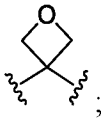
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-cc:



I-cc

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

каждый X^1 независимо обозначает $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 и X^3 независимо обозначают $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом углерода или атом азота;

кольцо A^x представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из бензила или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

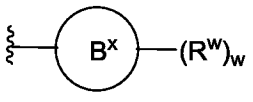
L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CRF-, -CF_2-, -NR- или -$S(O)_2$-;

каждый R^x независимо выбран из водорода, дейтерия, R^z, галогена, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -$Si(OR)R_2$ и -SiR_3; или

две группы R^x, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или:

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

R^y выбран из 

или водорода;

кольцо B^x представляет собой фенил, 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного

из азота, кислорода и серы, или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, где кольцо B^x необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

каждый R^w независимо выбран из водорода, дейтерия, R^z, галогена, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$ и -SiR_3;

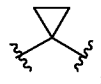
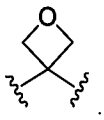
каждый R^z независимо выбран из необязательно замещенных групп, выбранных из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

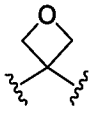
==== обозначает ординарную или двойную связь;

x равно 0, 1, 2, 3 или 4;

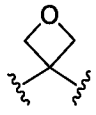
y равно 0, 1 или 2; и

w равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый X^1 обозначает независимо -CH_2-, -O-, -NR-, -CF_2-,  , -C(O)-, -C(S)- или  .

В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -CH_2-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -NR-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -CF_2-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает  . В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(O)- . В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(S)- . В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает  .

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^2 и X^3 независимо обозначают $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают  .

В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо выбраны из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

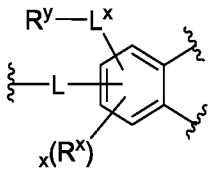
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом углерода или атом азота.

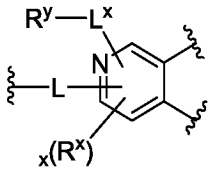
В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо обозначают а атом углерода. В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом азота.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо выбраны из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

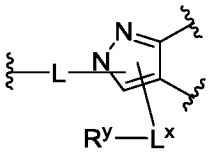
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо A^x представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из бензила или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

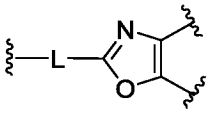
В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет



собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



кольцо A^x представляет собой .

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2$-, -CRF-, $-CF_2$-, -NR- или $-S(O)_2$-.

В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2$-, -CRF-, $-CF_2$-, -NR- или $-S(O)_2$-.

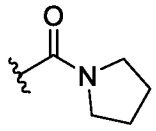
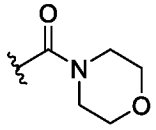
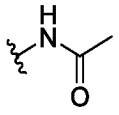
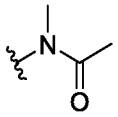
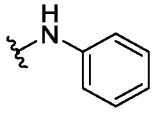
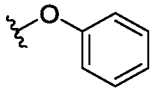
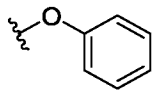
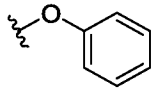
В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает -C(O)-.

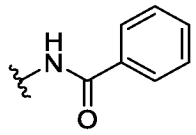
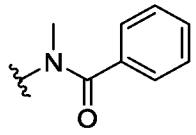
В некоторых вариантах осуществления L^x выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^x независимо выбран из водорода, дейтерия, R^z, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$ и $-SiR_3$, или две группы R^x, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное

частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает R^z. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(S)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-Si(OR)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления две группы R^x, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает фтор. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает бром. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает -OH. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NHCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NHSO_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает .

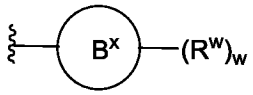
осуществления R^x обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает  .

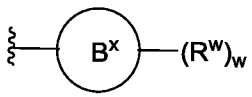
В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому углерода или азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное

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

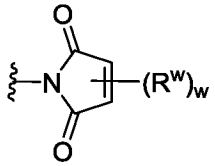
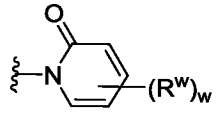
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^y выбран из  или водорода.

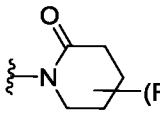
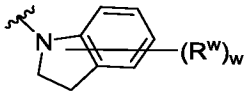
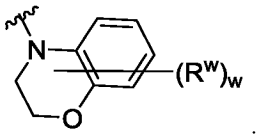
В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает  . В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает водород.

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо B^x представляет собой фенил, 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, где кольцо B^x необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой а 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой  .

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^w независимо выбран из водорода, дейтерия, R^z, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$ и $-SiR_3$.

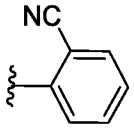
В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает R^z. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -

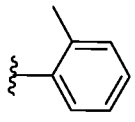
$OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-SiR_3$.

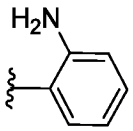
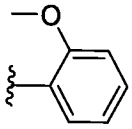
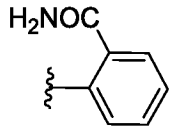
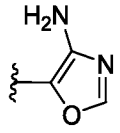
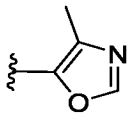
В некоторых вариантах осуществления R^w выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

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

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

В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает 

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

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

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

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, ==== обозначает ординарную или двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления ==== обозначает ординарную связь. В некоторых вариантах осуществления ==== обозначает двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления ==== выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

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

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

В некоторых вариантах осуществления w выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

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

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

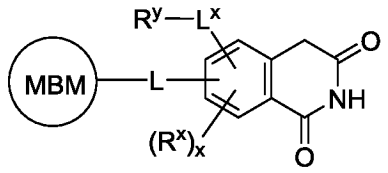
В некоторых вариантах осуществления x выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

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

В некоторых вариантах осуществления y равно 0. В некоторых вариантах осуществления y равно 1. В некоторых вариантах осуществления y равно 2.

В некоторых вариантах осуществления y выбран из указанных значений, приведенных ниже в Таблице 1.

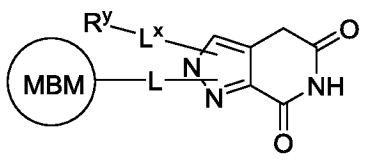
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равно 1, X^1 обозначает $-CH_2-$, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-1:



I-cc-1

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой имидазолил, y равно 1, X^1 обозначает $-CH_2-$, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc2:

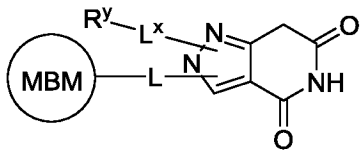


I-cc-2

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

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

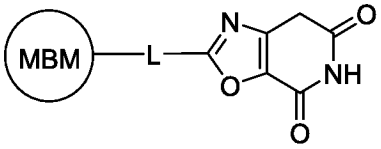
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой имидазолил, у равно 1, X^1 обозначает -CH_2-, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-3:



I-cc-3

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

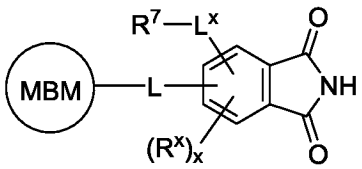
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой оксазолил, у равно 1, X^1 обозначает -CH_2-, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-4:



I-cc-4

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

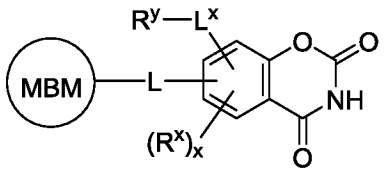
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, у равно 0, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-5:



I-cc-5

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

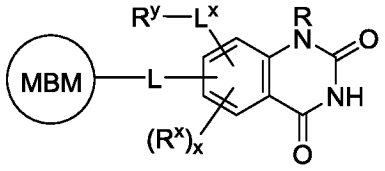
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равно 1, X^1 обозначает -O-, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-6:



I-cc-6

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равно 1, X^1 обозначает -NR-, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-7:

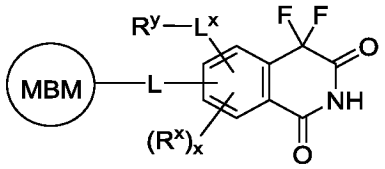


I-cc-7

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

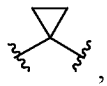
определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

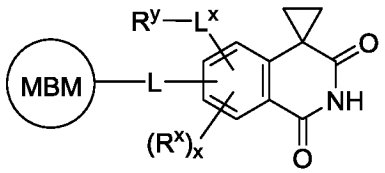
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равно 1, X^1 обозначает $-CF_2-$, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-8:



I-cc-8

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равно 1, X^1 обозначает  , X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-9:

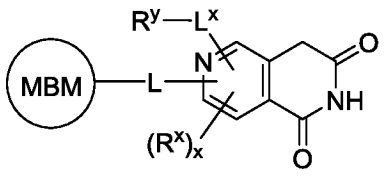


I-cc-9

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой пиридил, y равно 1, X^1 обозначает $-CH_2-$, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают

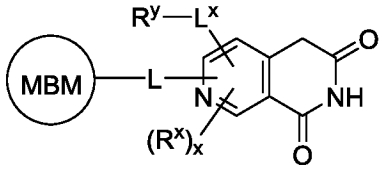
атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-10:



I-cc-10

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

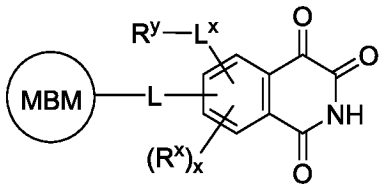
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A^x представляет собой пиридил, y равно 1, X^1 обозначает $-CH_2-$, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-11:



I-cc-11

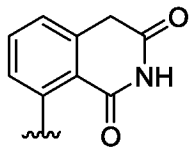
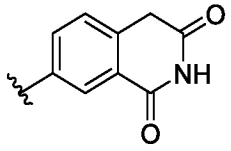
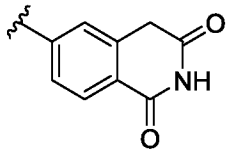
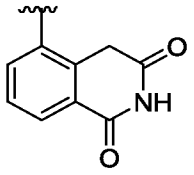
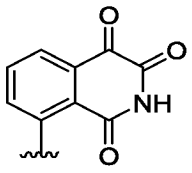
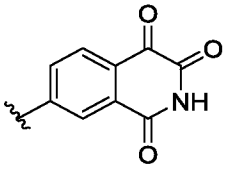
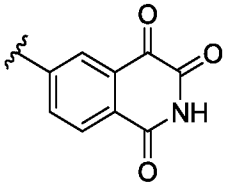
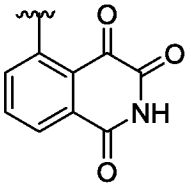
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: MBM, L, L^x, R^x, R^y и x, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-cc, в которой кольцо A представляет собой бензил, y равно 1, X^1, X^2 и X^3 обозначают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-cc-12:



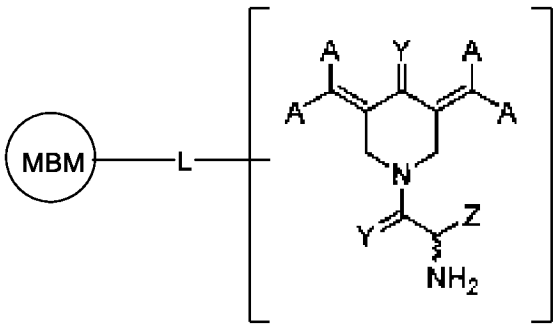
I-cc-12

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

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

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

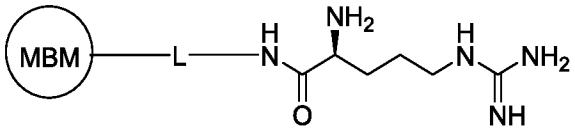
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RPN13 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-dd:



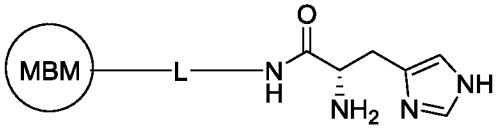
I-dd

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A, Y и Z, является такой, как описано и определено в WO2019/165229, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий Ubr1 фрагмент, как это описано в публикации Shanmugasundaram, K. et al, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, при этом образуется соединение формулы I-ee-1 или I-ee-2:



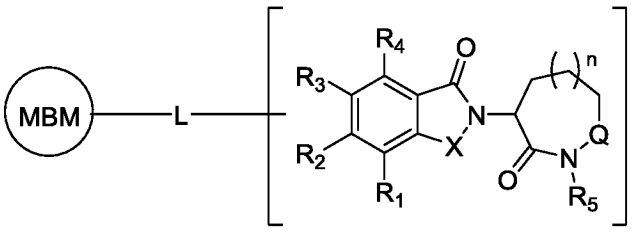
I-ee-1



I-ee-2

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

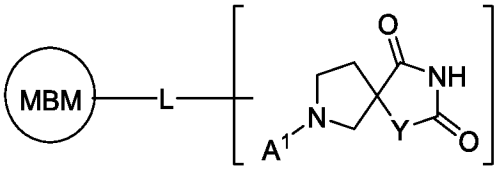
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий CRBN фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-ff:



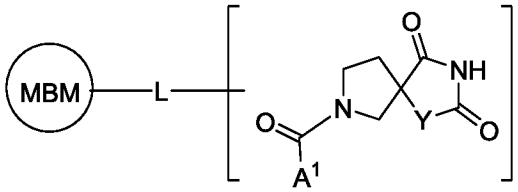
I-ff

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q, X и n, является такой, как описано и определено в US2019/276474, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

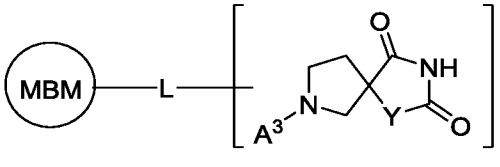
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-gg-1, I-gg-2, I-gg-3 или I-gg-4:



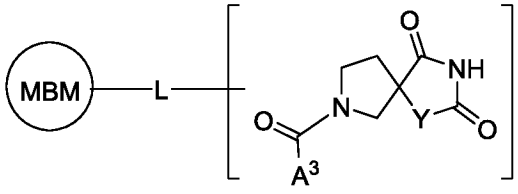
I-gg-1



I-gg-2



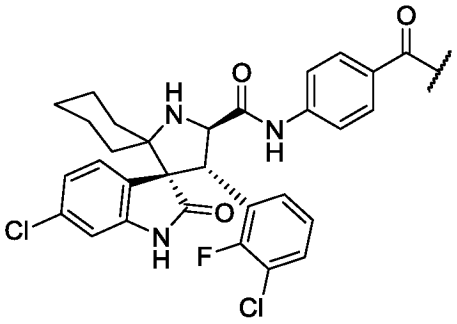
I-gg-3



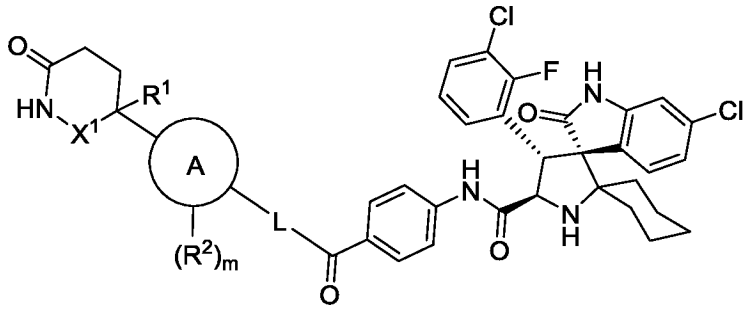
I-gg-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: Y, A^1 и A^3 является такой, как описано и определено в WO2019/236483, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой MBM обозначает



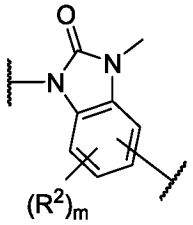
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-1:



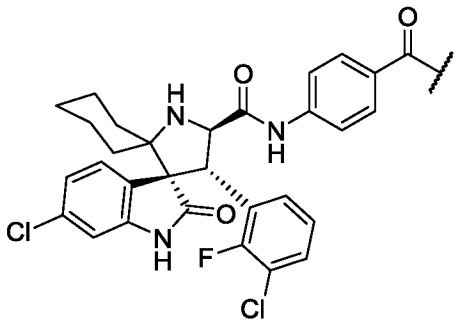
I-hh-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, кольцо A, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

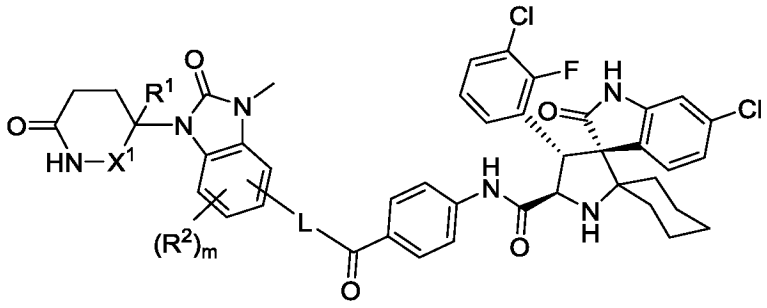
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой кольцо A представляет собой



,



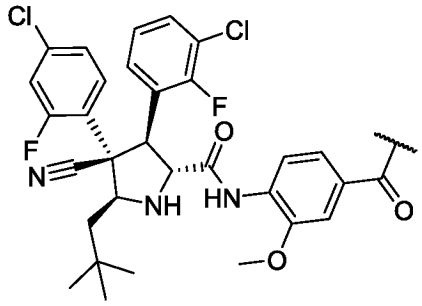
MBM обозначает , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-2:



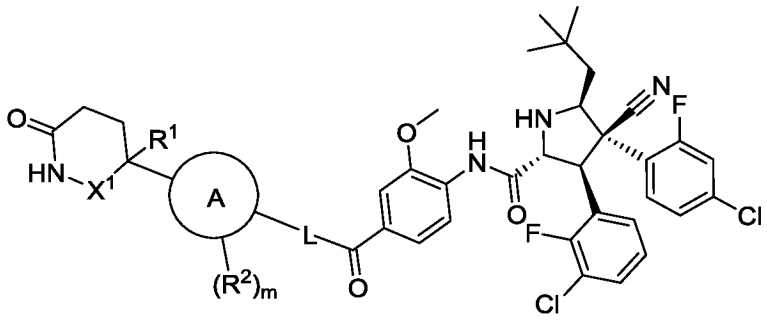
I-hh-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой MBM обозначает

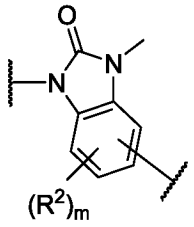
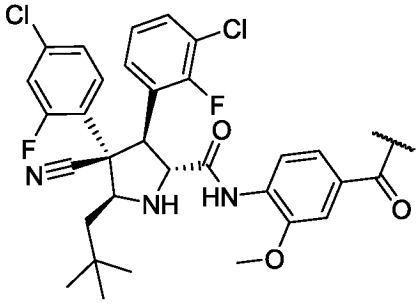


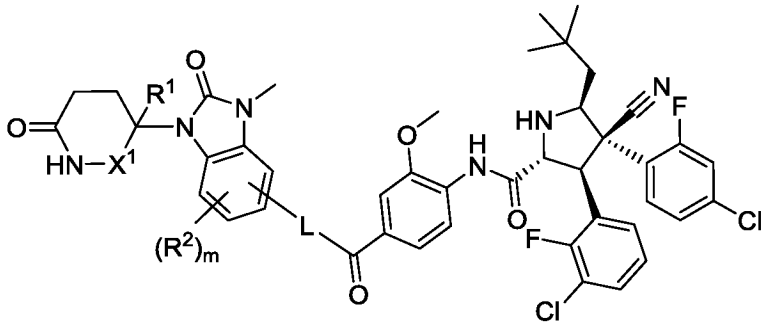
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-3:



I-hh-3

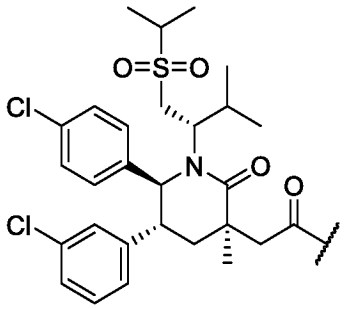
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:X^1, R^1, R^2, кольцо A, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

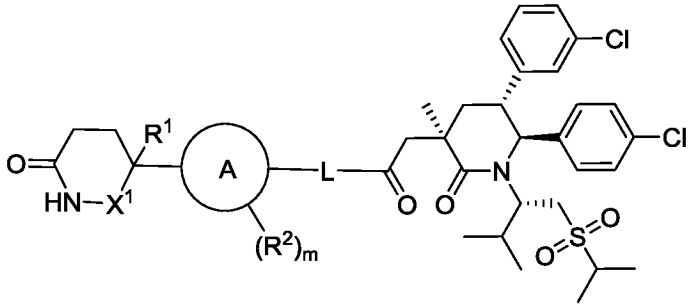
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой кольцо A представляет собой  , MBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-4:



I-hh-4

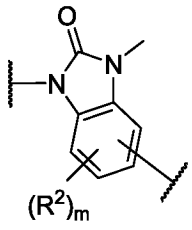
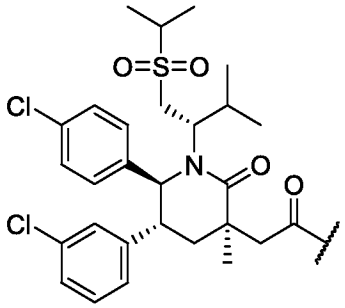
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

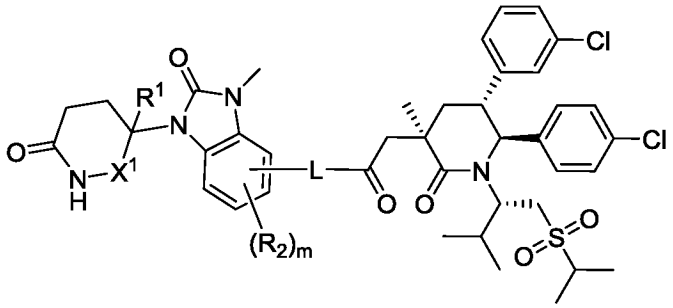
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой MBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-5:



I-hh-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, кольцо A, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

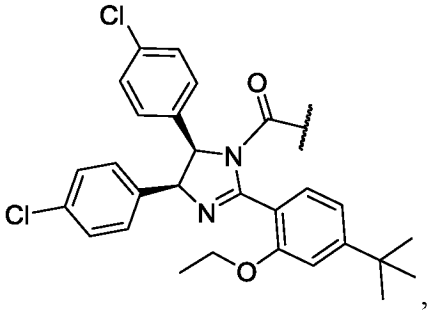
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой кольцо A представляет собой  , MBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-6:



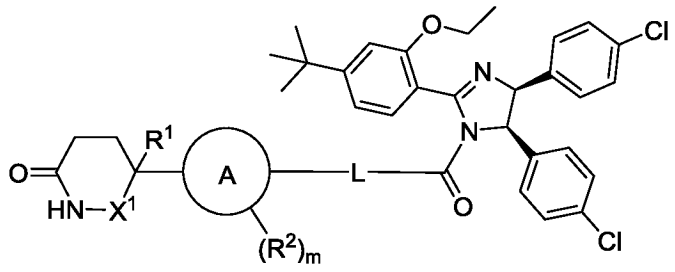
I-hh-6

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой MBM обозначает

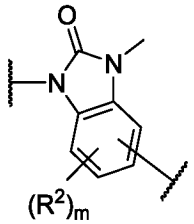
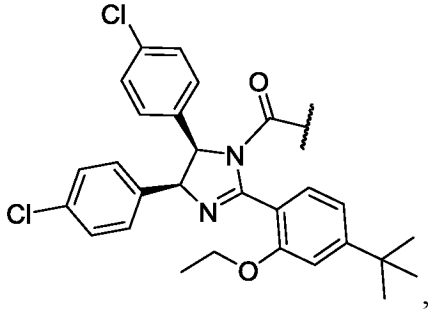


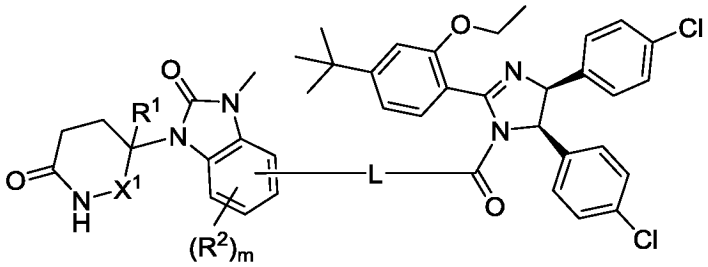
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-7:



I-hh-7

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, кольцо A, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

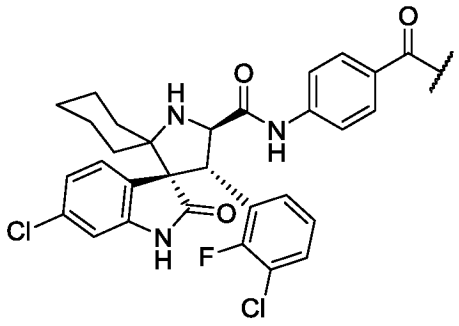
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c, в которой кольцо A представляет собой  , MBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-hh-8:

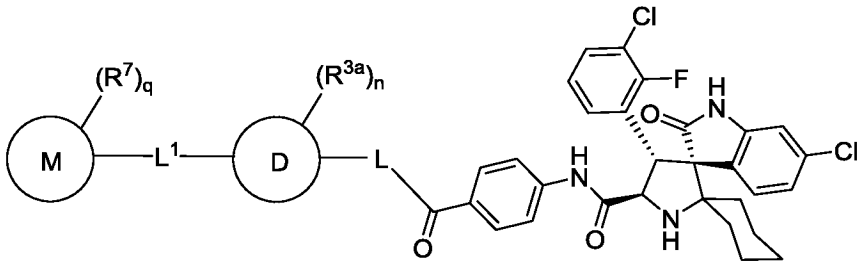


I-hh-8

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, m и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает

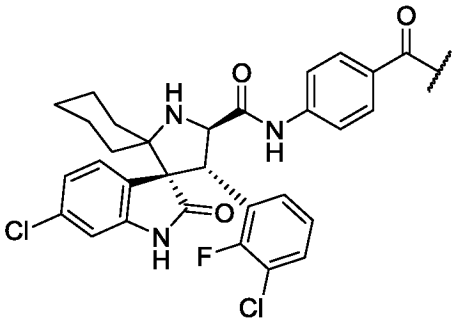
 , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-1:

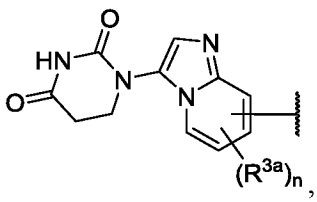


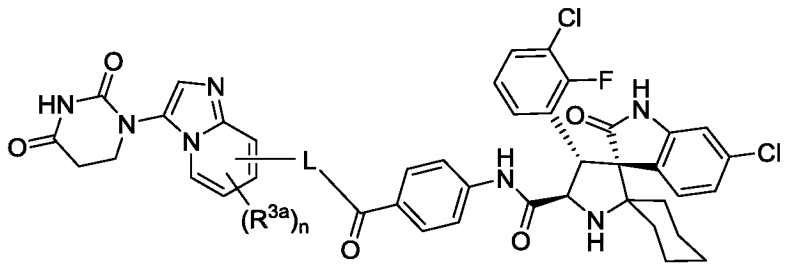
I-ii-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: кольцо M, кольцо D, L, L^1, R^{3a}, R^7, n и q, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает



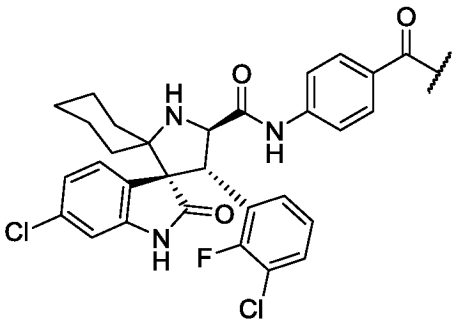
и LBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-2:

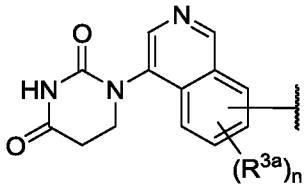


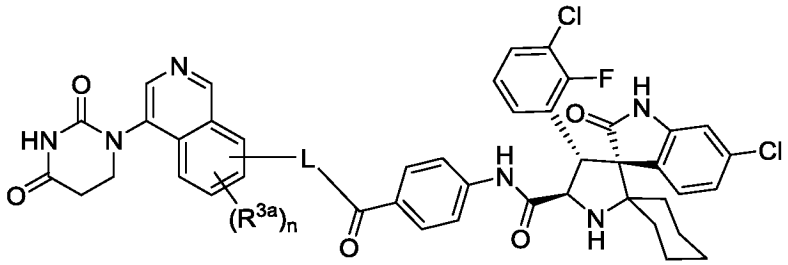
I-ii-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, R^{3a} и n, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает



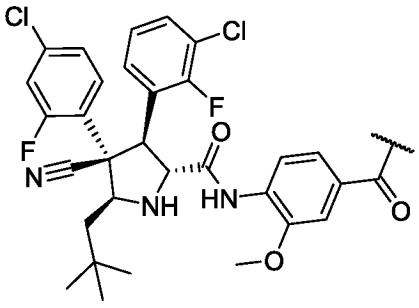
и LBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-3:



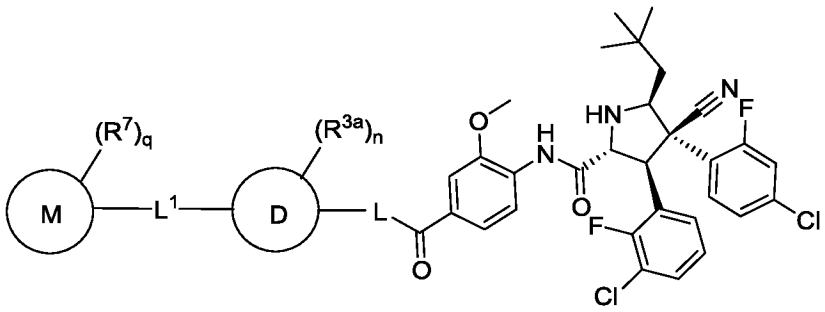
I-ii-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, R^{3a} и n, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает



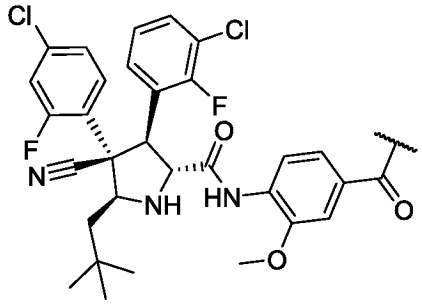
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-4:

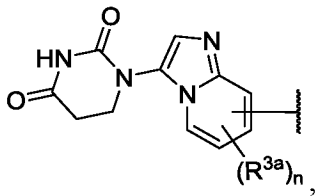


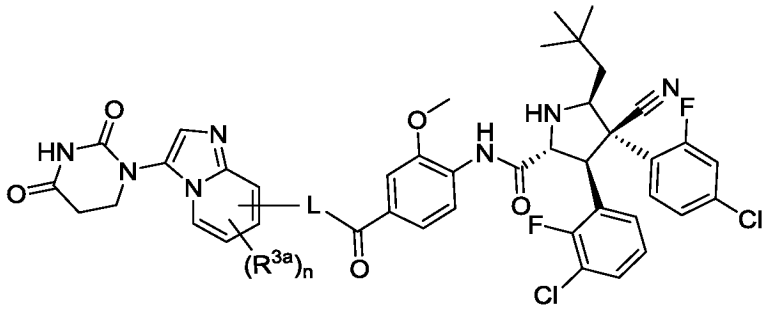
I-ii-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: кольцо M, кольцо D, L, L^1, R^{3a}, R^7, n и q, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает



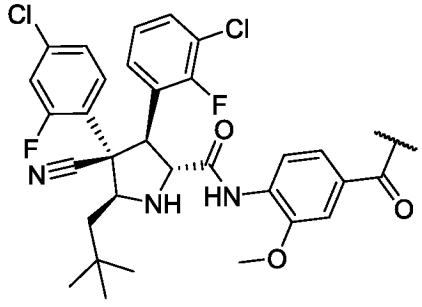
и LBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-5:

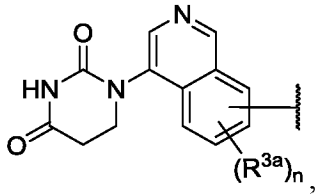


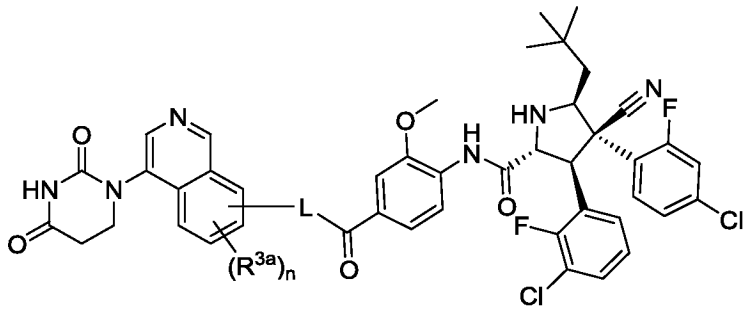
I-ii-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, R^{3a} и n, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой MBM обозначает



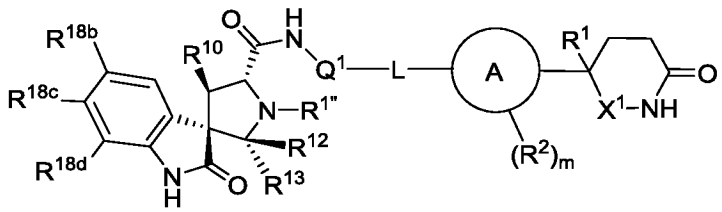
и LBM обозначает  , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ii-6:



I-ii-6

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, R^{3a} и n, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb-4:



I-bbb-4

или его фармацевтическим приемлемой соли, в которой:

$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное

карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} каждый независимо выбран из водорода, галоген, R^A и -OR;

Q^1 обозначает необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из алкиленила, фениленила, гетероариленила, циалоалкиленила и гетероцикленила;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_{20}-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR- или -NRC(O)O-;

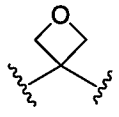
каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного карбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

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

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное,

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

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

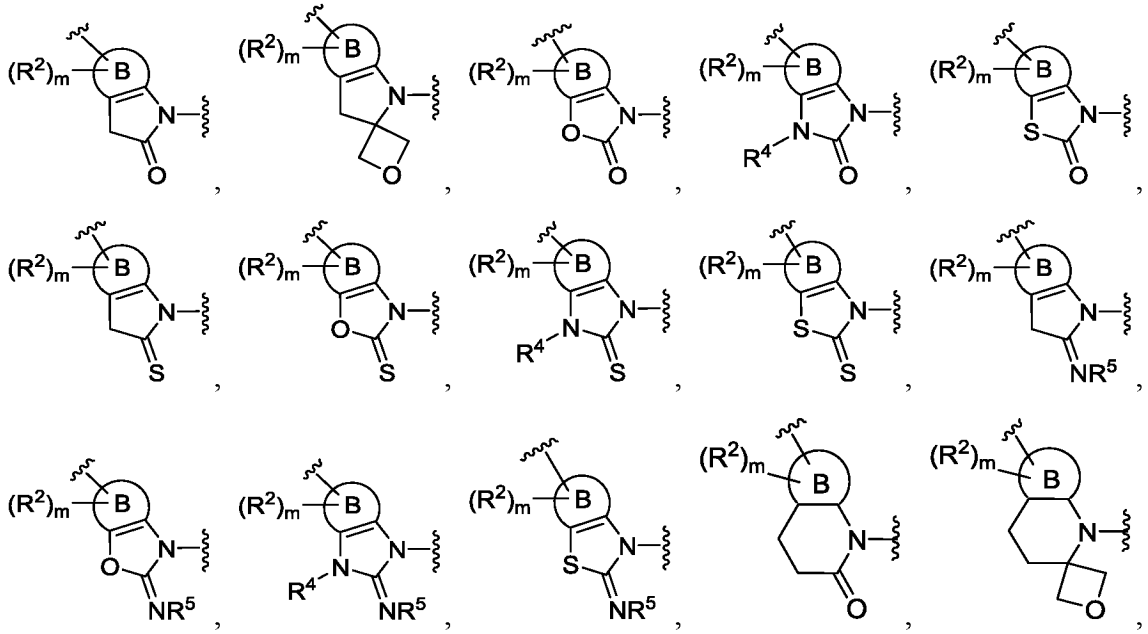
X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

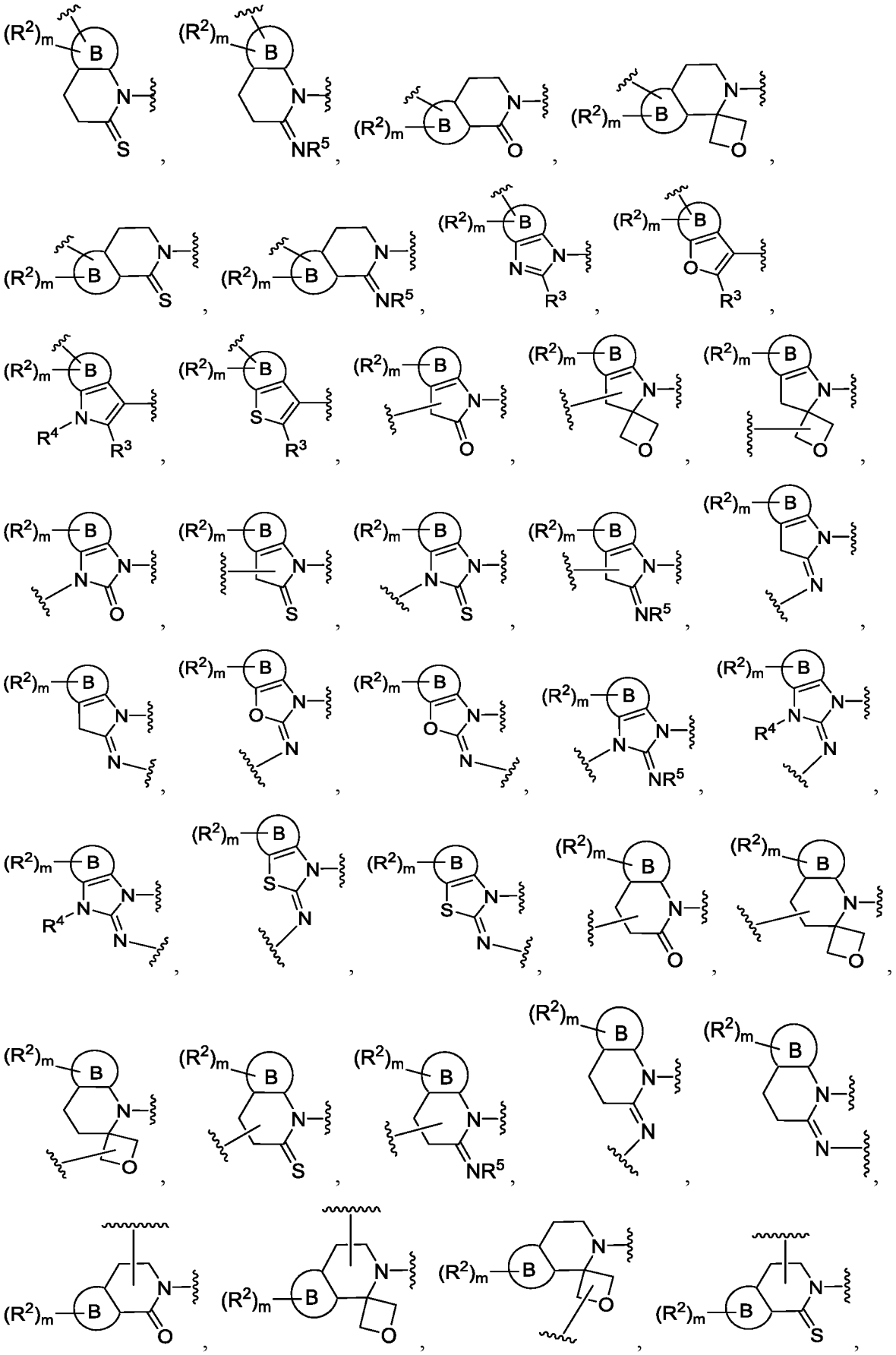
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

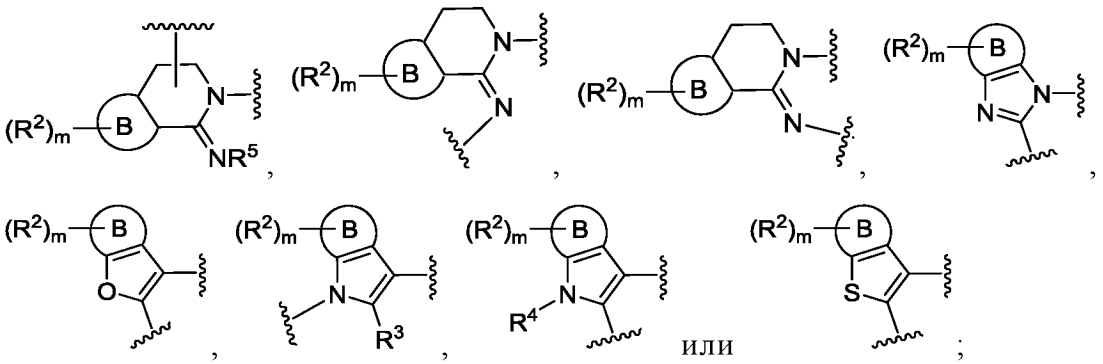
каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:







или ;

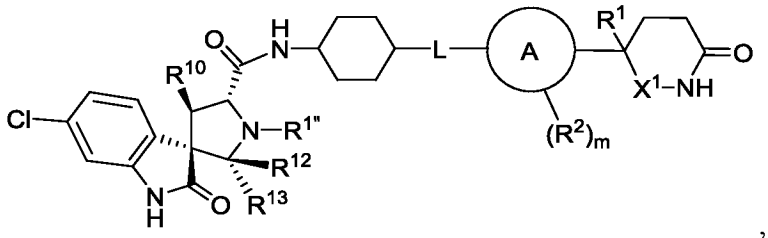
кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, -OR, -$N(R)_2$ или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

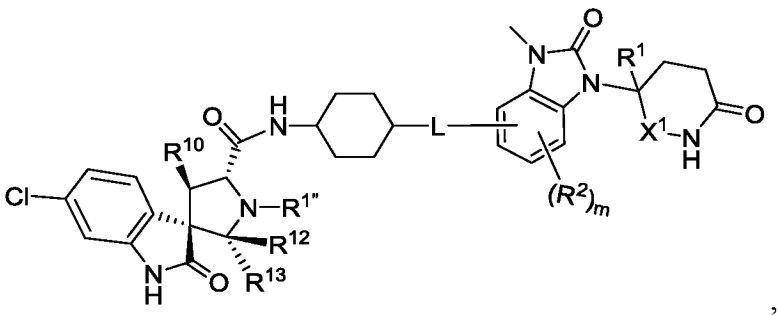
R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN; и m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb-4, описывающемуся одной из следующих формул:



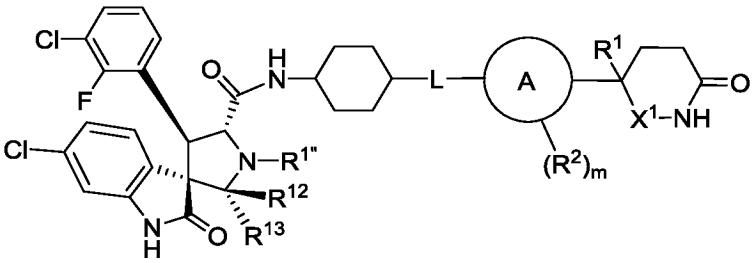
,

I-bbb-5



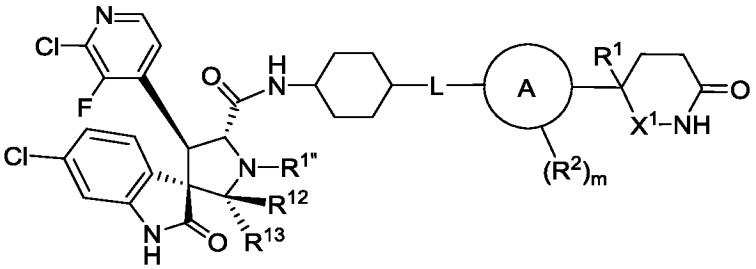
,

I-bbb-6



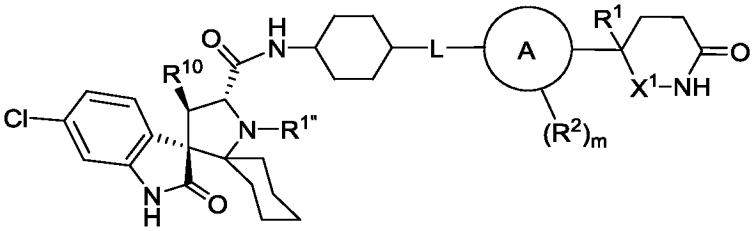
,

I-bbb-7



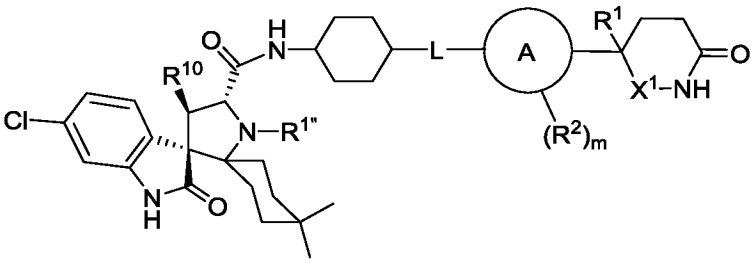
,

I-bbb-8



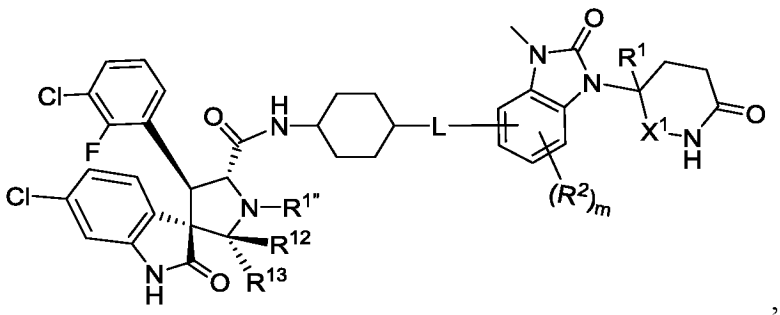
,

I-bbb-9



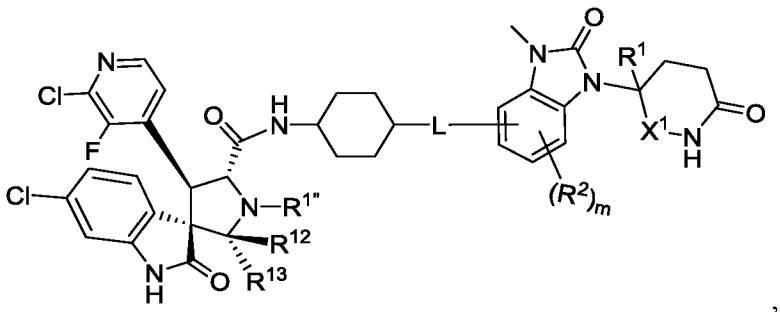
,

I-bbb-10



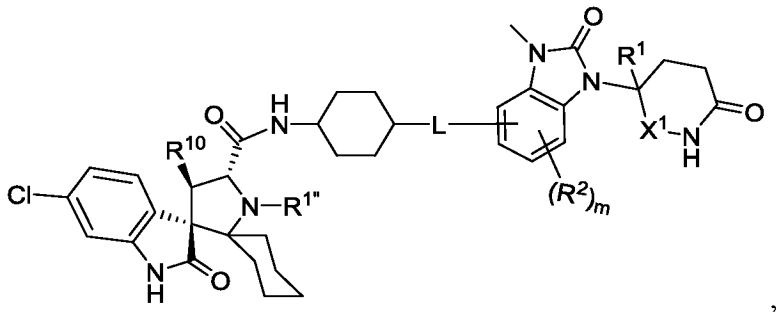
,

I-bbb-11



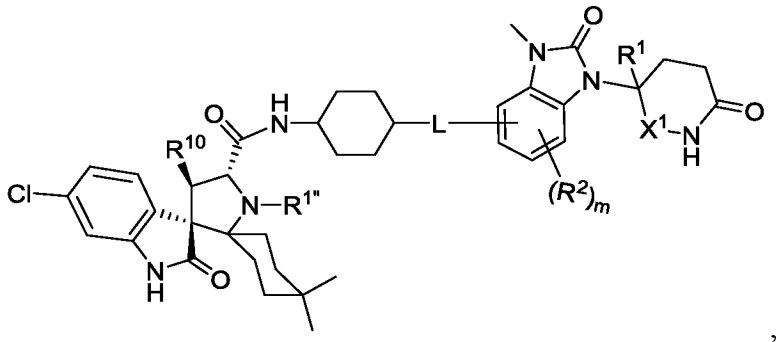
,

I-bbb-12



,

I-bbb-13

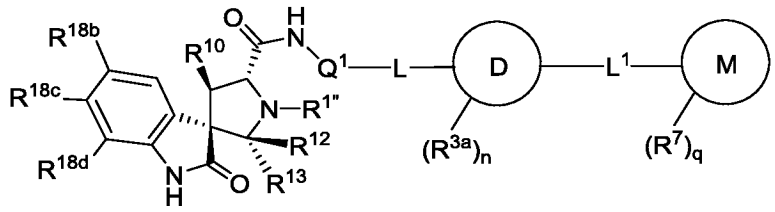


,

I-bbb-14

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой все следующие: X^1, R^1, R^2, кольцо A, m, L, $R^{1"}$, R^{10}, R^{12} и R^{13}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb-4:



I-bbb-15

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} каждый независимо выбран из водорода, галоген, R^A и -OR;

Q^1 обозначает необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из алкиленила, фениленила, гетероариленила, циалоалкиленила и гетероцикленила;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_{20}-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -$NRSO_2$-, -SO_2NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR- или -NRC(O)O-;

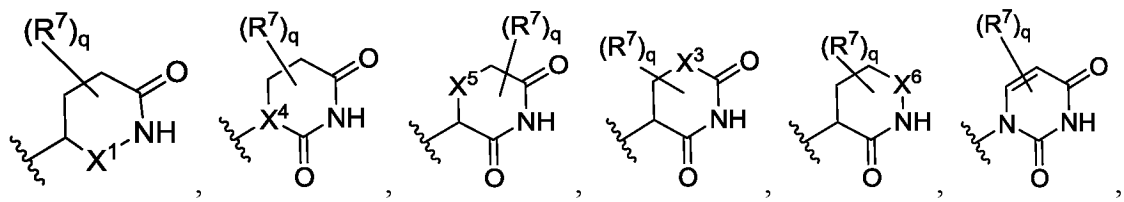
каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенныого спиросочлененного карбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы,

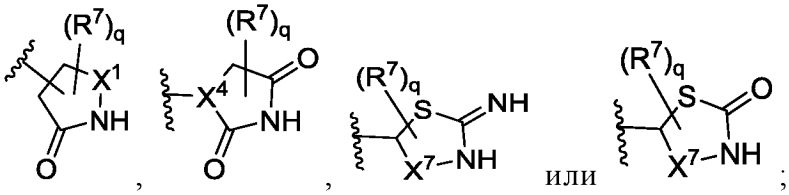
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и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

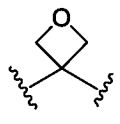
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

кольцо M выбрано из:

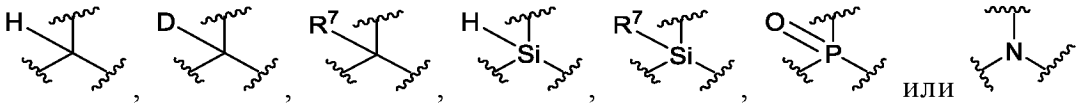




каждый X^1, X^6 и X^7 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -$P(O)NR_2$-, -C(O)-, -C(S)- или  ;

каждый X^3 и X^5 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

X^4 обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:



каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^6, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждый R^7 независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу; или

R^7 и X^1 или X^3, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

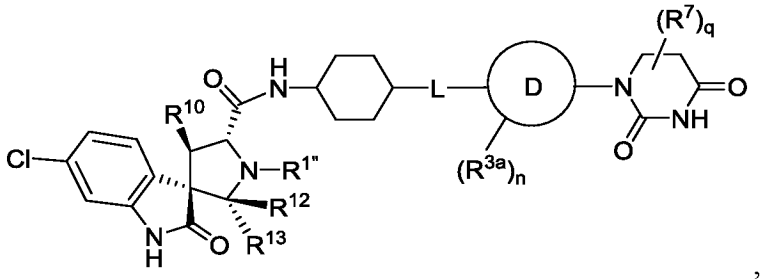
кольцо D выбрано из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы,, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

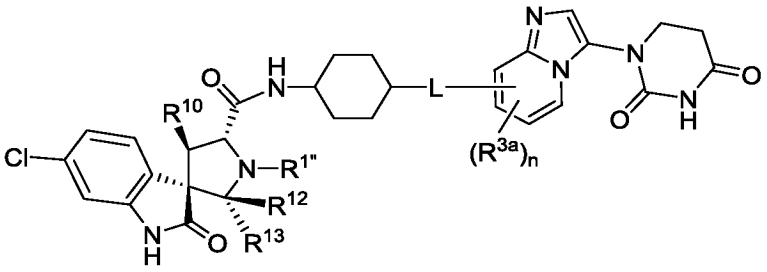
q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb-15, описывающемуся одной из следующих формул:



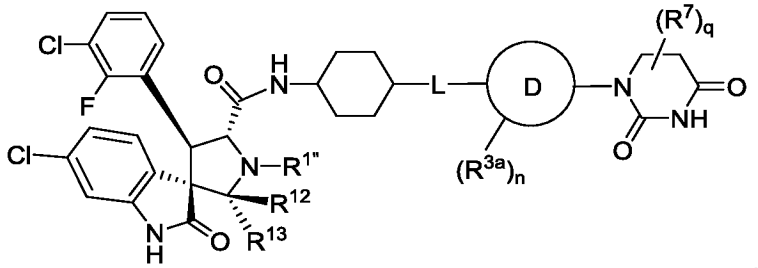
,

I-bbb-16



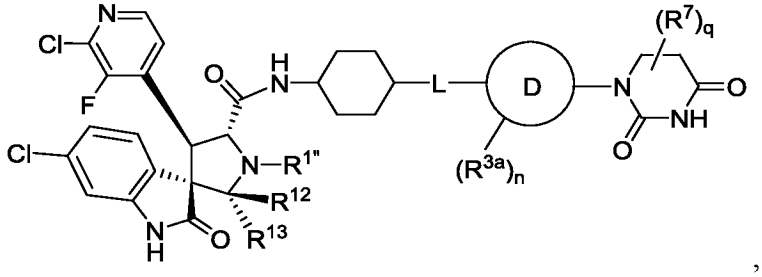
,

I-bbb-17



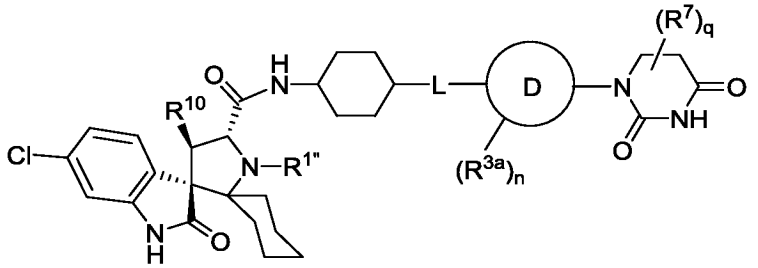
,

I-bbb-18



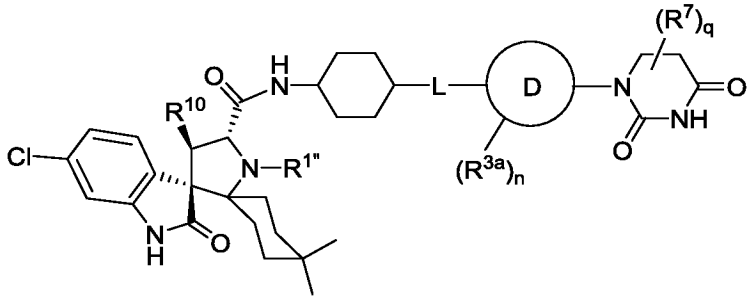
,

I-bbb-19



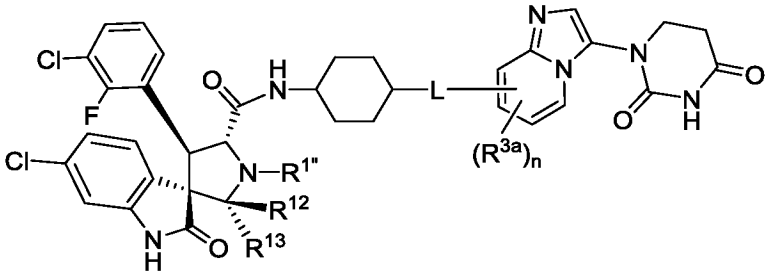
,

I-bbb-20



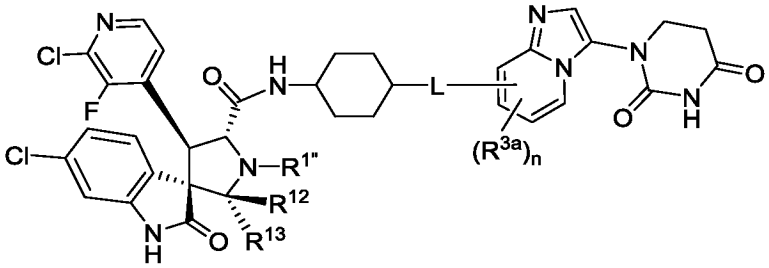
,

I-bbb-21



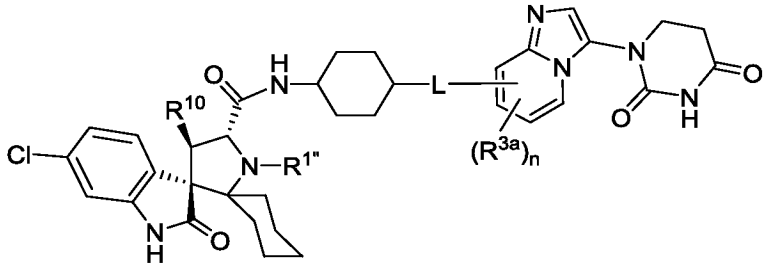
,

I-bbb-22



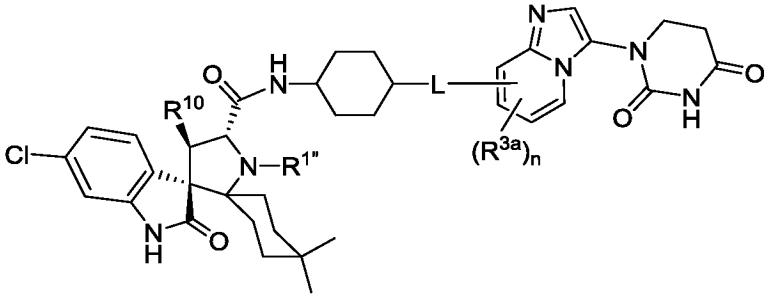
,

I-bbb-23



,

I-bbb-24



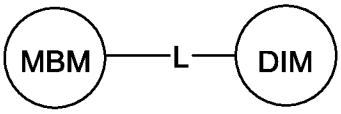
,

I-bbb-25

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой все следующие:R^{3a}, R^{7}, кольцо D, n, q, L, $R^{1"}$, R^{10}, R^{12} и R^{13}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Индуцирующий разложение фрагмент (DIM)

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

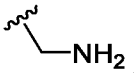


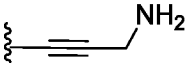
I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и MBM являются такими, как описано выше и в настоящем изобретении, и DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, выбранный из числа следующих: LBM, миметик лизина или атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает LBM, описанный выше и в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает миметик лизина. В некоторых вариантах осуществления присоединение убиквитина к белку MDM2 с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия миметика лизина. В некоторых вариантах осуществления после связывания соединения формулы I с MDM2 фрагмент, который имитирует лизин, подвергается убиквитинированию и, таким образом, обеспечивает разложение MDM2 посредством пути передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP).

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает 

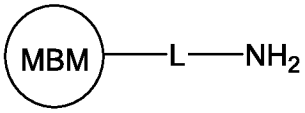
. В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает 

. В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает 

.

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

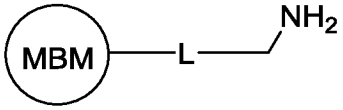
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, представляющему собой соединение формулы I-aaaa:



I-aaaa

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из следующих: MBM и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

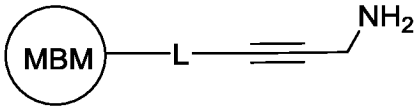
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение к соединению формулы I, представляющему собой соединение формулы I-bbbb:



I-bbbb

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из следующих: MBM и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

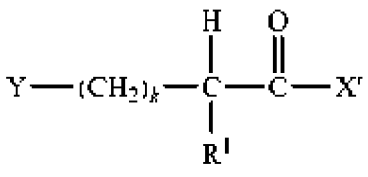
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение к соединению формулы I, представляющему собой соединение формулы I-cccc:



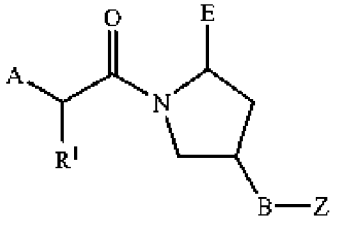
I-cccc

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из следующих: MBM и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

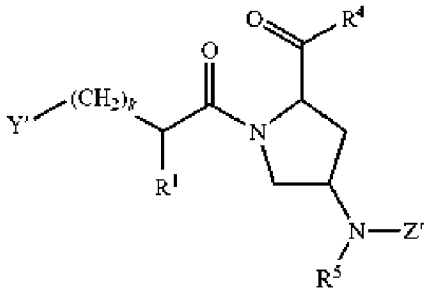
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой DIM обозначает миметик лизина,



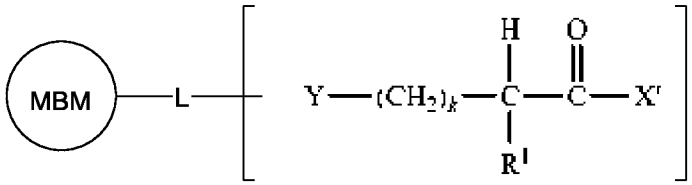
,



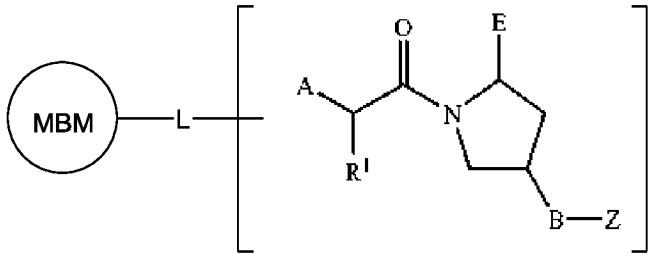
или



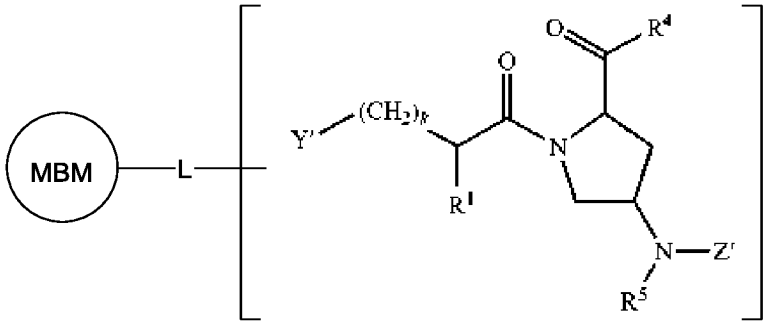
; при этом образуется соединение формулы I-dddd-1, I-dddd-2 или I-dddd-3 соответственно:



I-dddd-1



I-dddd-2



I-dddd-3

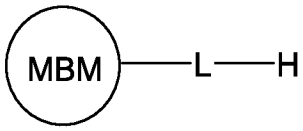
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и MBM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^1, R^4, R^5, A, B, E, Y, Y', Z, Z' и k, является такой, как определено и описано в патенте U.S. № 7622496, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Атом водорода

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления присоединение убиквитина к белку MDM2 с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в котором DIM обозначает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления после связывания соединения формулы I с MDM2 фрагмент DIM, представляющий собой водород, обеспечивает убиквитинирование и, таким образом, обеспечивает разложение MDM2 посредством пути передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP).

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой DIM обозначает атом водорода, при этом образуется соединение формулы I-dddd-4:



I-dddd-4

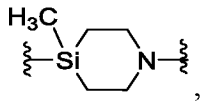
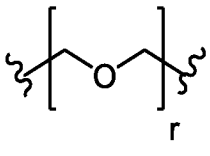
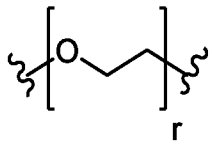
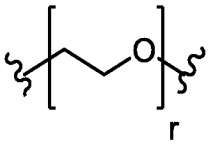
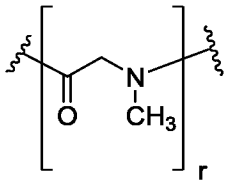
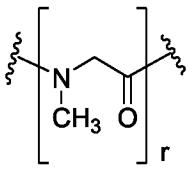
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из следующих: MBM и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Мостик (L)

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с LBM или MBM с DIM.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с LBM. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с DIM. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает MBM с миметиком лизина.

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

Si(OH)(R)-, -Si(OH)$_2$-, -P(O)(OR)-, -P(O)(R)-, -P(O)(NR$_2$)-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -N(R)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , или  , где:

каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенныого спиросочлененного карбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы,

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

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное,

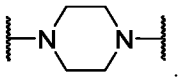
частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и;

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный двухвалентный фениленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический

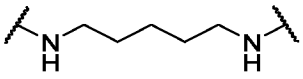
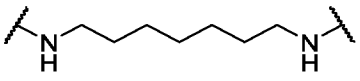
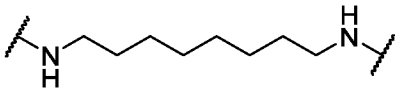
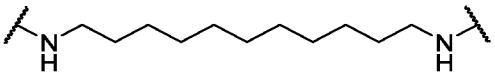
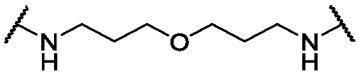
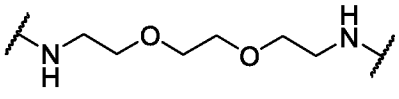
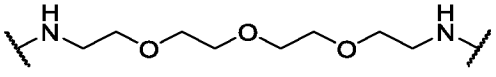
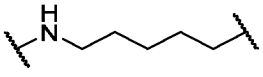
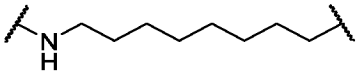
гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы.

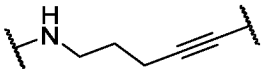
В некоторых вариантах осуществления -Cy- обозначает  .

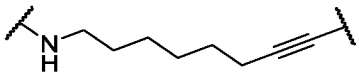
В некоторых вариантах осуществления -Cy- выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1 или Таблице 1A.

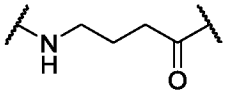
В некоторых вариантах осуществления r равно 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2. В некоторых вариантах осуществления r равно 3. В некоторых вариантах осуществления r равно 4. В некоторых вариантах осуществления r равно 5. В некоторых вариантах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

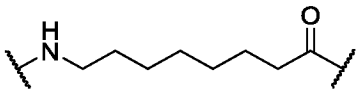
В некоторых вариантах осуществления r выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1 или Таблице 1A.

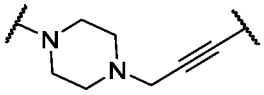
В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

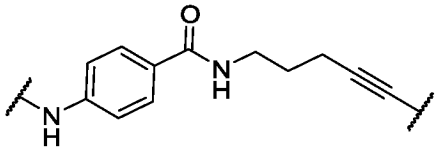
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

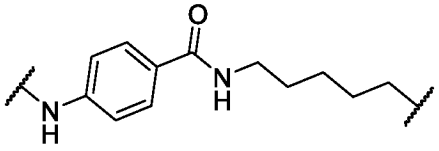
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

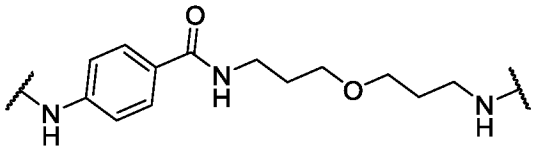
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

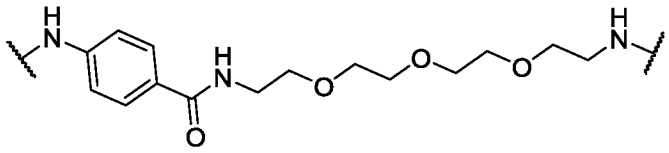
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

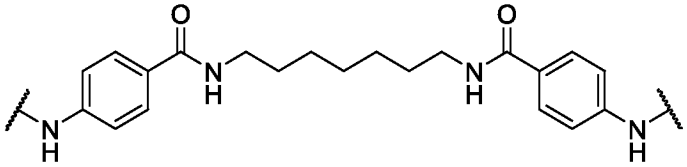
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

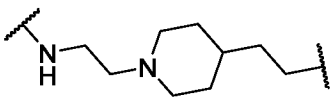
осуществления L обозначает  . В некоторых

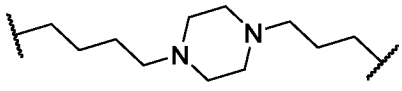
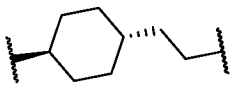
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает

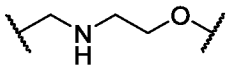
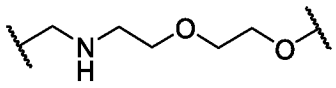
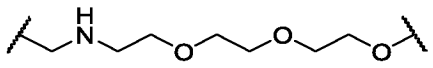
 . В некоторых вариантах осуществления L

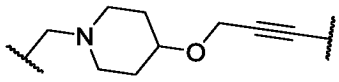
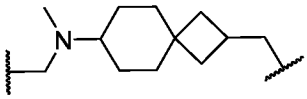
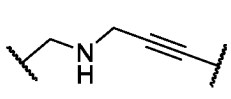
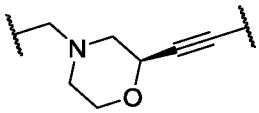
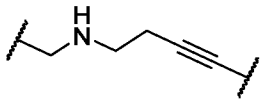
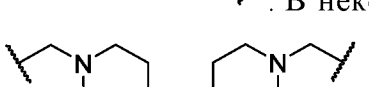
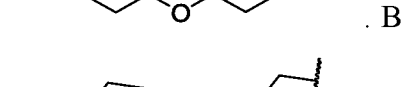
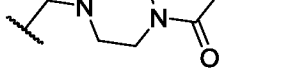
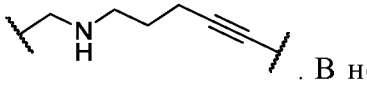
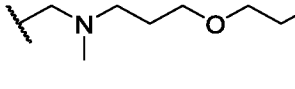
обозначает  . В некоторых вариантах

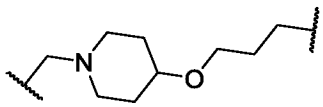
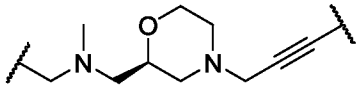
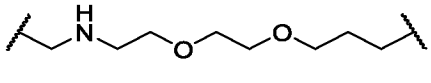
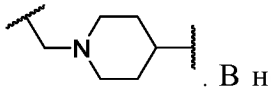
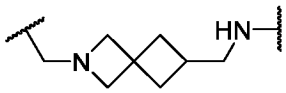
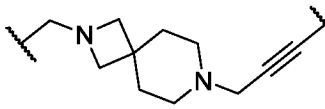
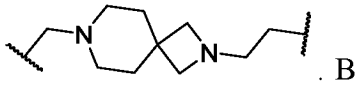
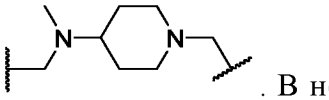
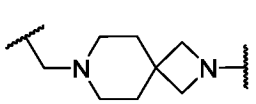
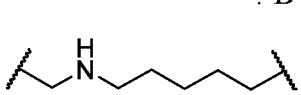
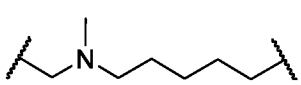
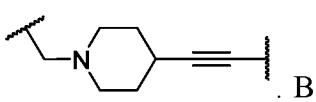
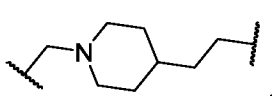
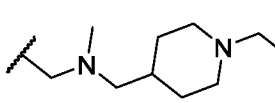
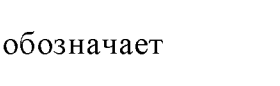
осуществления L обозначает  . В

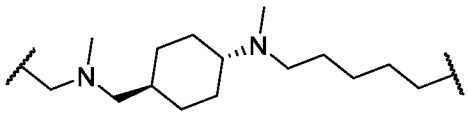
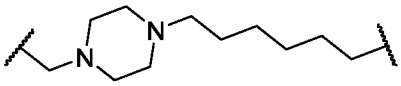
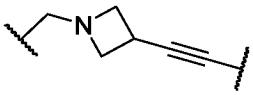
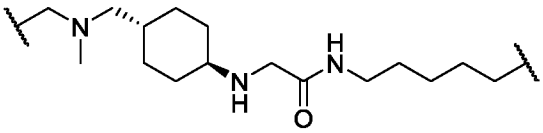
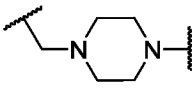
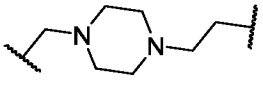
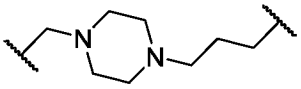
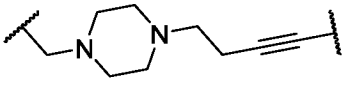
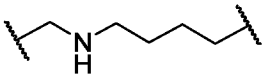
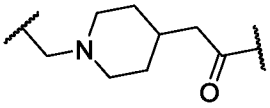
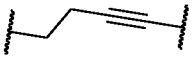
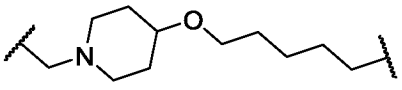
некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В

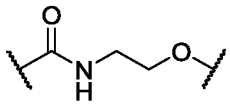
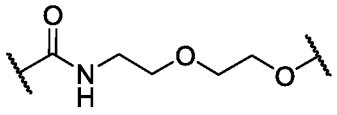
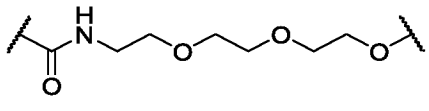
некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  .

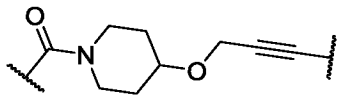
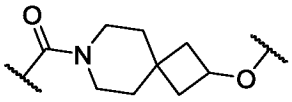
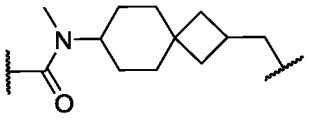
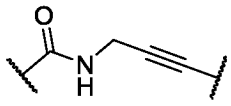
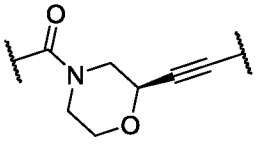
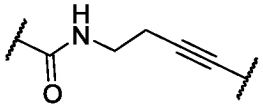
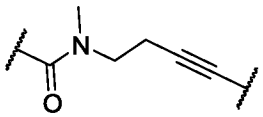
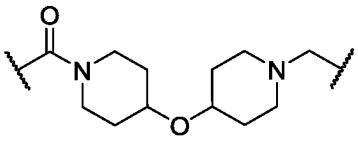
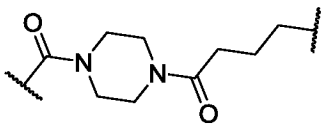
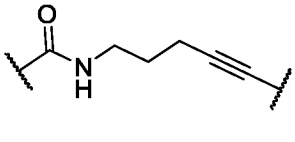
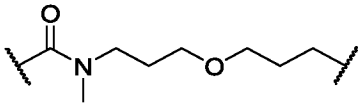
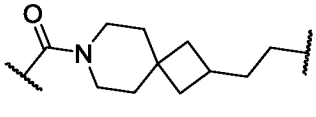
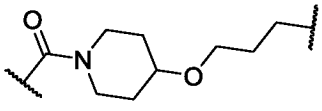
В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  .

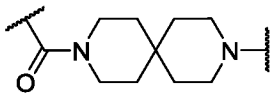
В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает . В некоторых

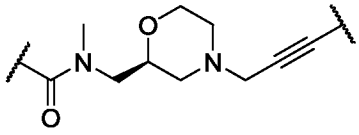
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает . В некоторых вариантах осуществления L обозначает . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает

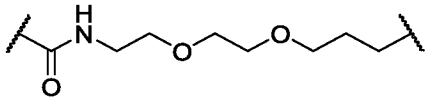
 . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  .

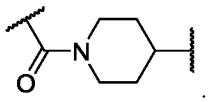
В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  .

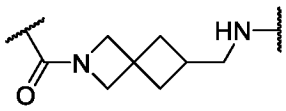
В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

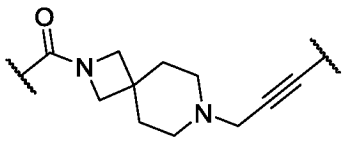
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

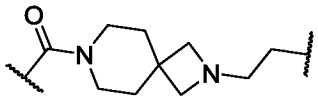
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

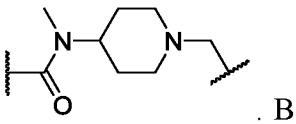
вариантах осуществления L обозначает  . В

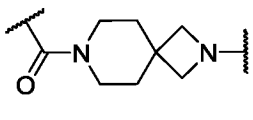
некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

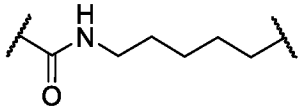
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

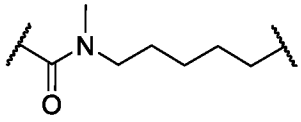
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

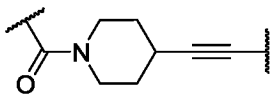
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

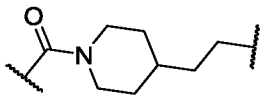
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

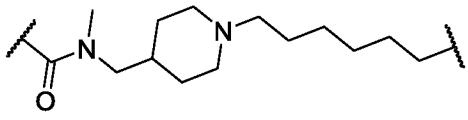
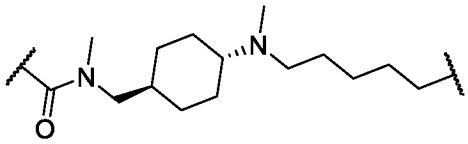
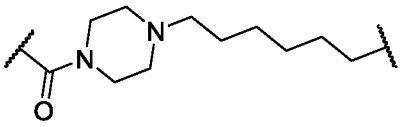
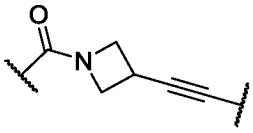
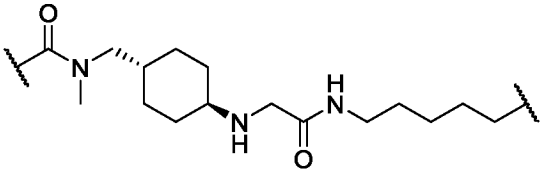
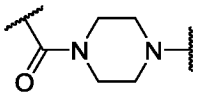
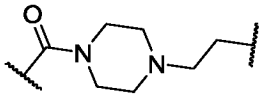
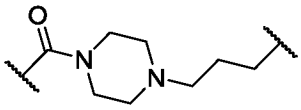
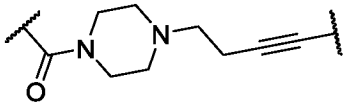
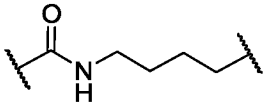
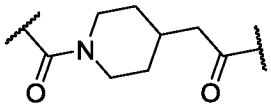
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

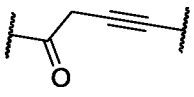
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

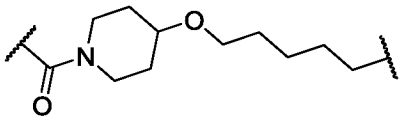
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

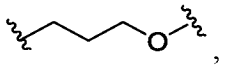
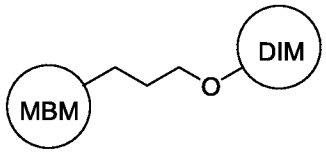
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых

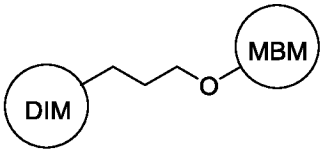
вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

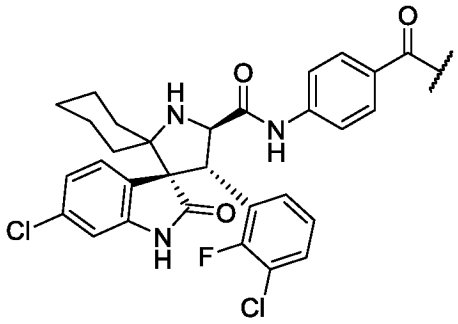
осуществления L обозначает  . В некоторых вариантах

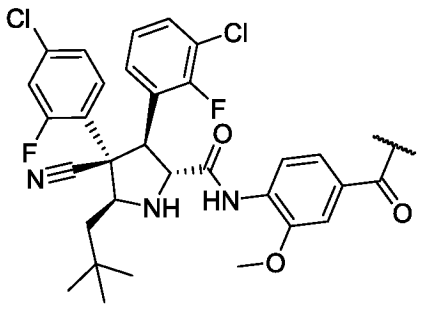
осуществления L обозначает  .

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

Без наложения ограничений схемой присоединения L к MBM и DIM может являться, например, если L обозначает  ,  или

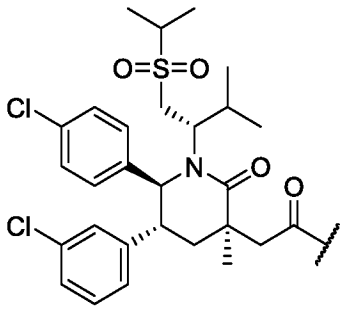
 .

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из числа тех, в которых MBM обозначает  , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из числа тех, в которых MBM обозначает  , LBM

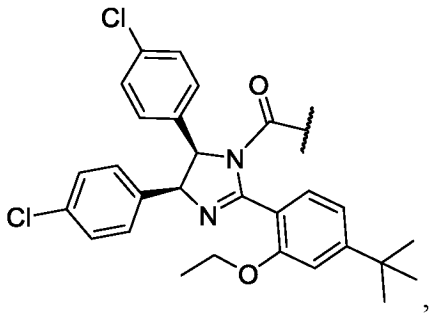
представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



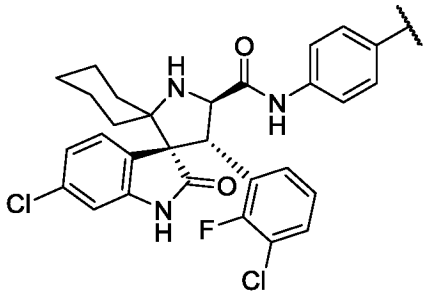
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

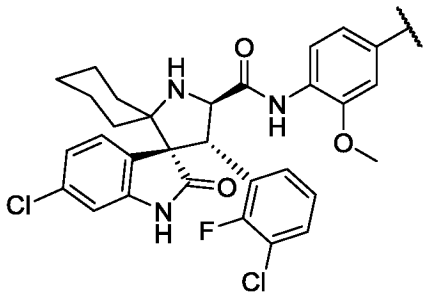
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже

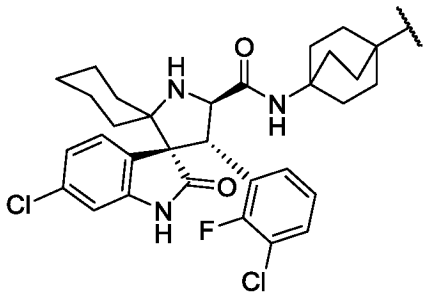
Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



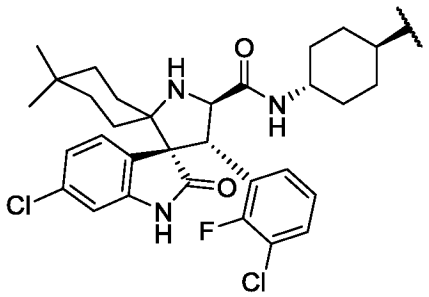
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

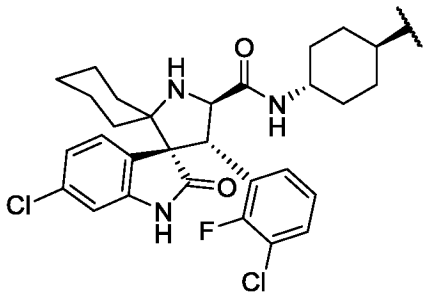
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже

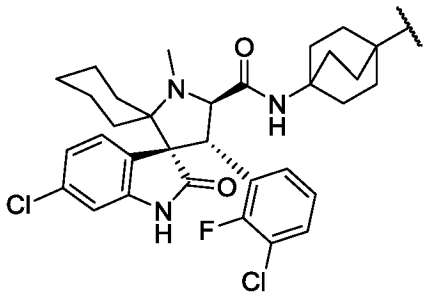
Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



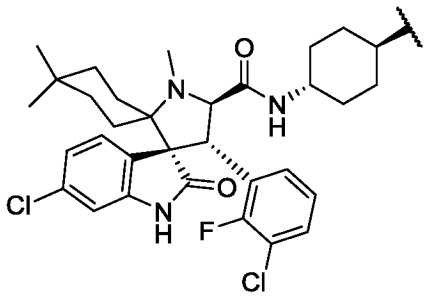
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

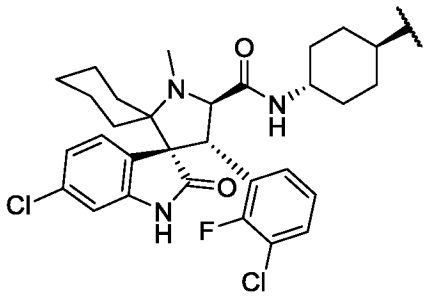
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже

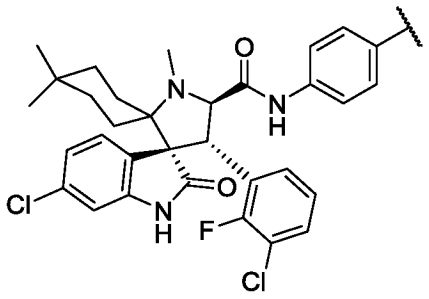
Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



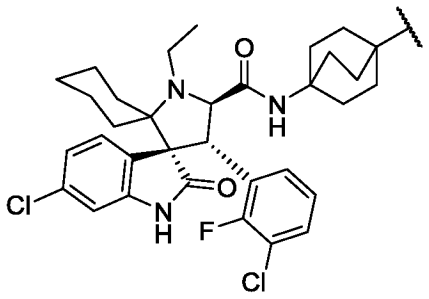
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

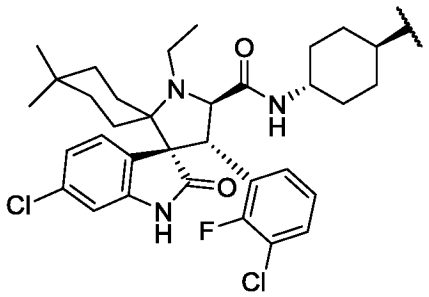
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже

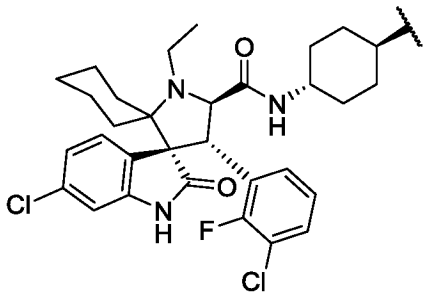
Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



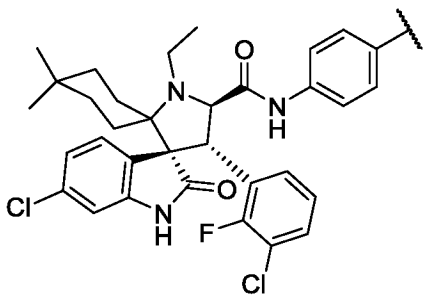
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

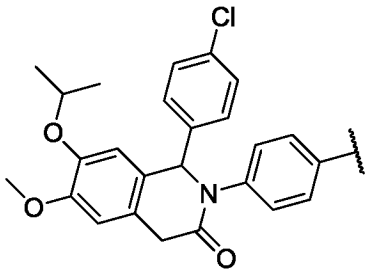
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из



числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже

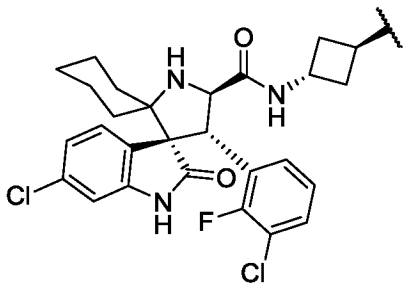
Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



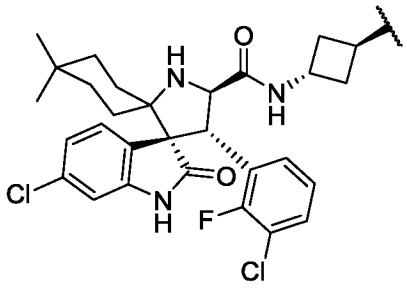
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



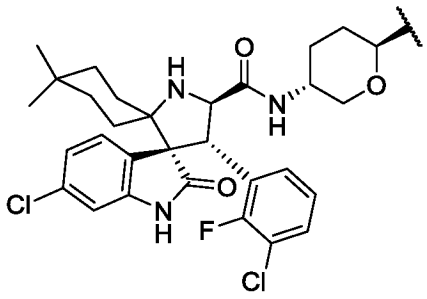
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



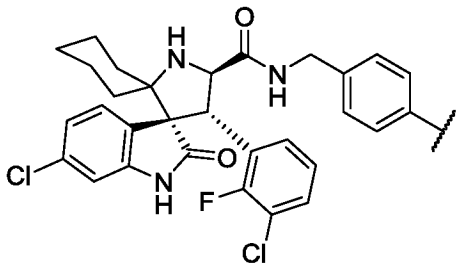
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



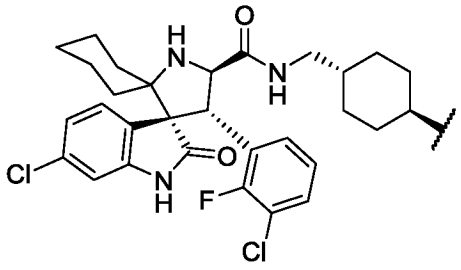
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



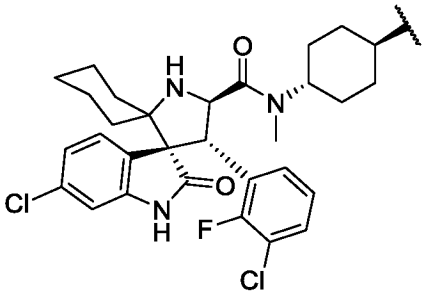
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



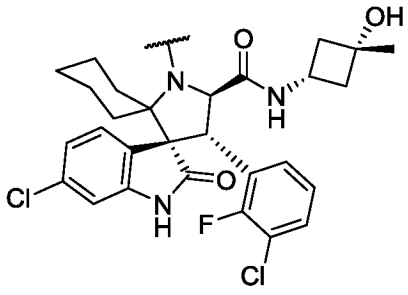
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

В некоторых вариантах осуществления MBM обозначает



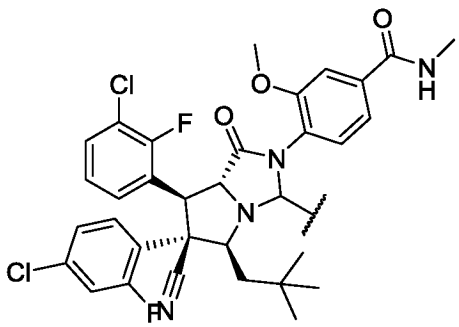
, LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



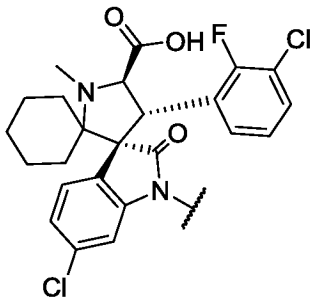
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



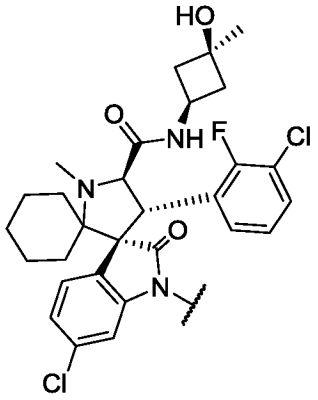
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



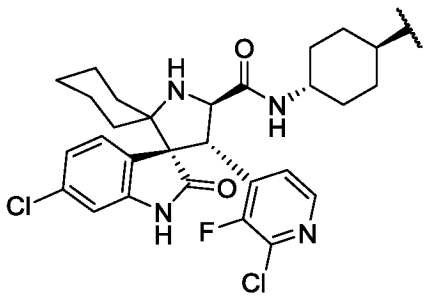
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



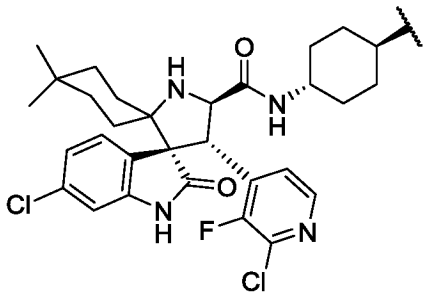
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



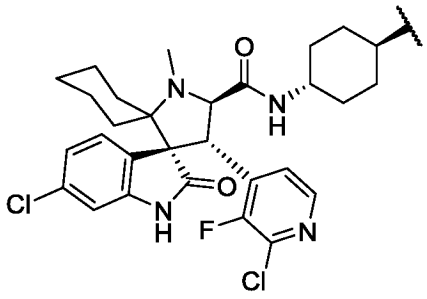
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



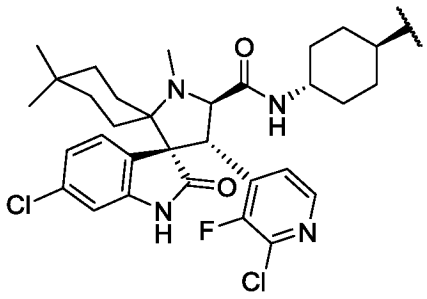
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



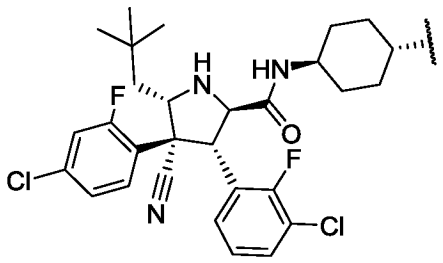
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



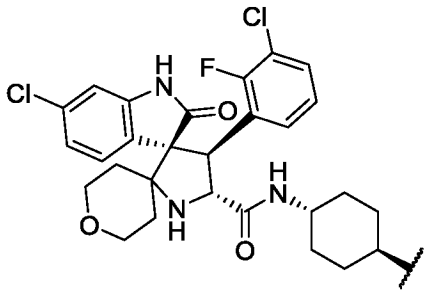
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



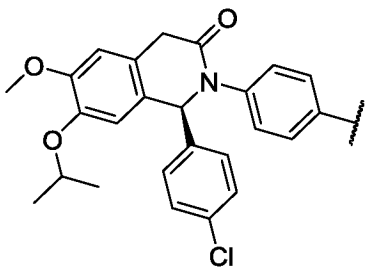
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

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



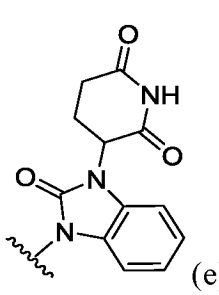
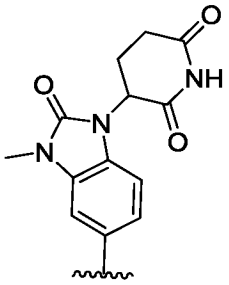
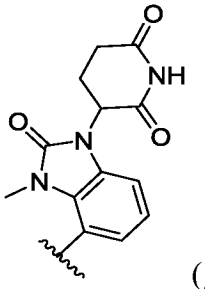
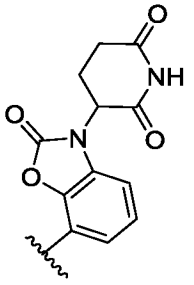
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

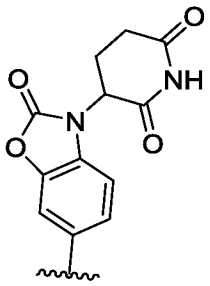
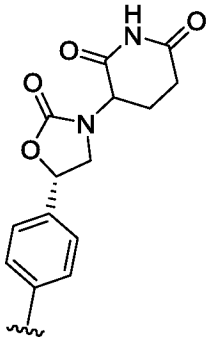
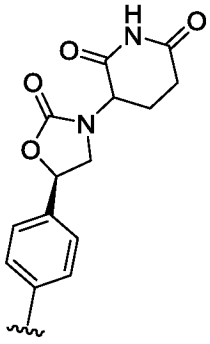
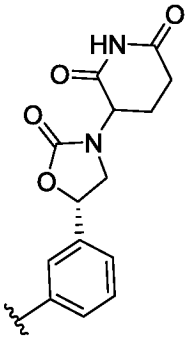
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемая соль, выбрано из

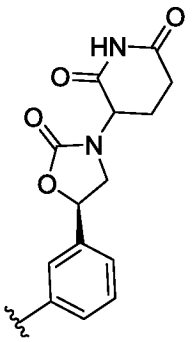
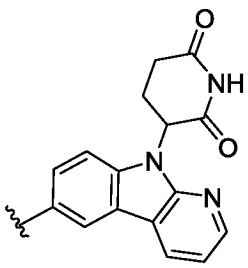
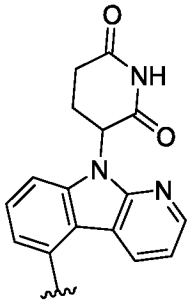
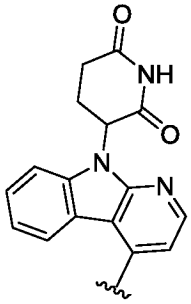


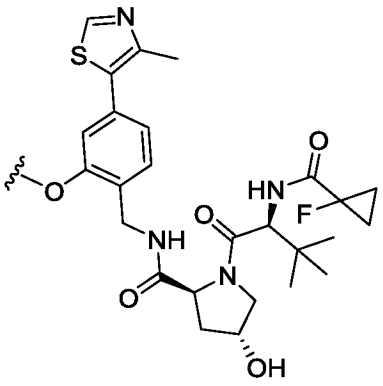
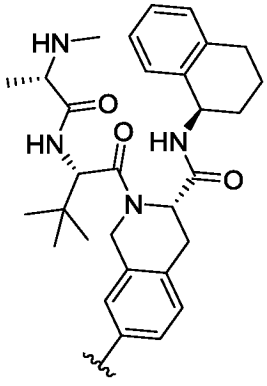
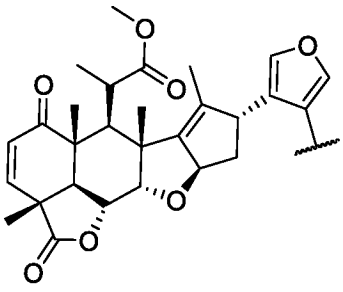
числа тех, в которых MBM обозначает , LBM представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице A, и L представляет собой любой, выбранный из числа указанных в приведенной ниже Таблице B.

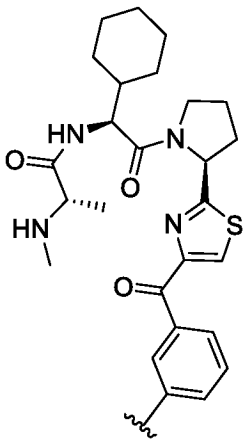
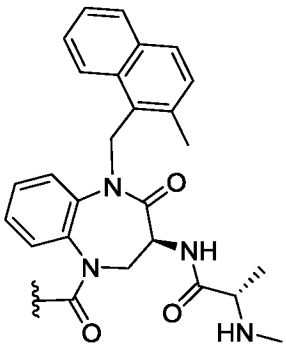
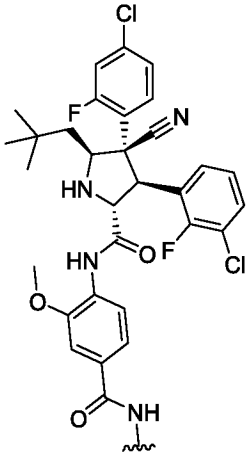
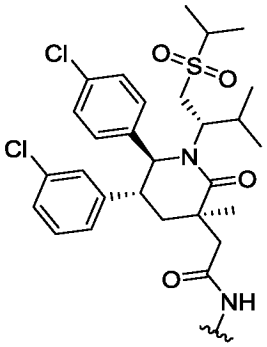
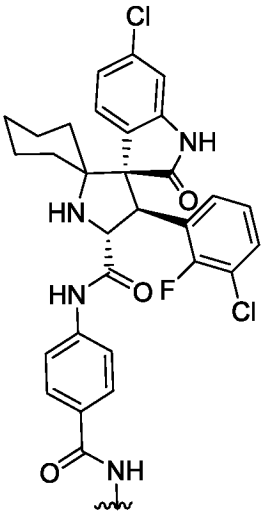
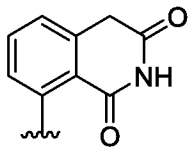
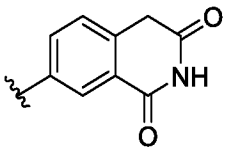
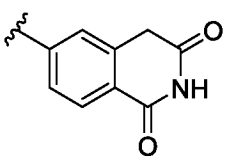
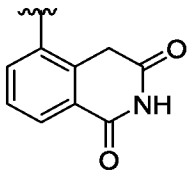
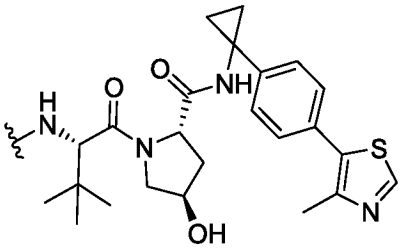
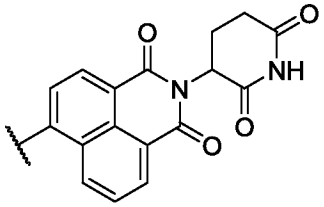
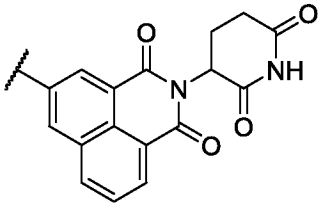
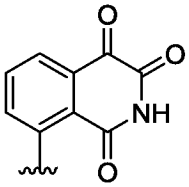
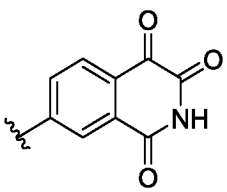
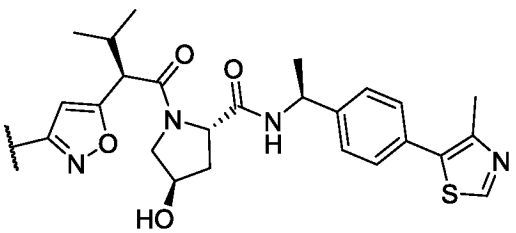
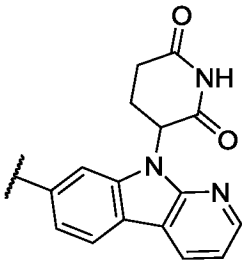
Таблица A. Примеры связывающего E3-лигазу фрагмента (LBM)

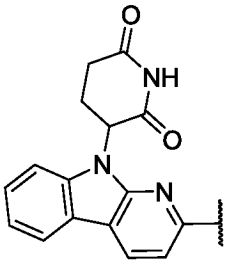
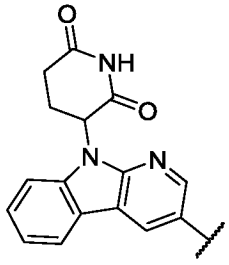
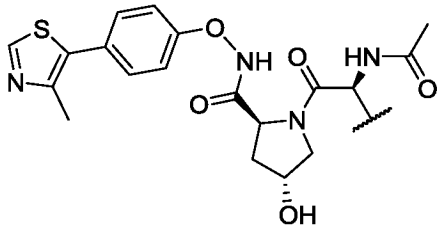
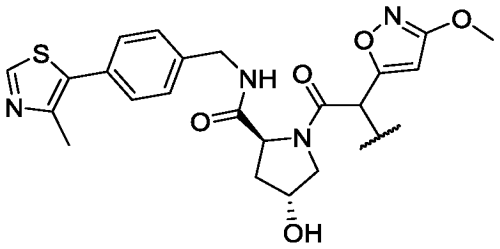
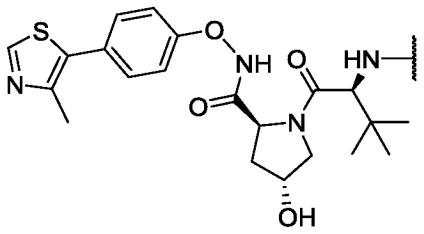
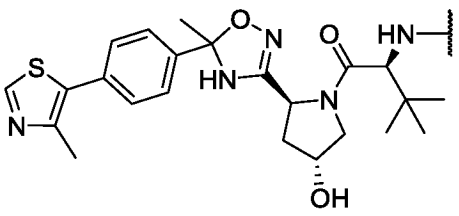
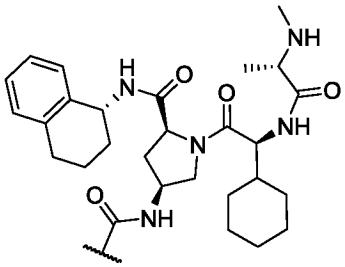
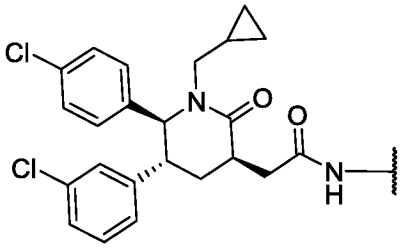
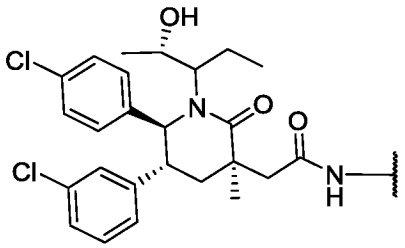
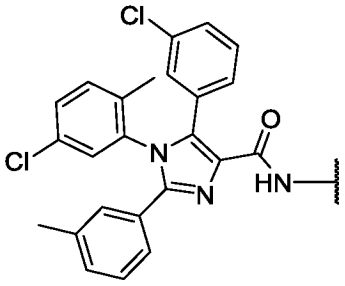
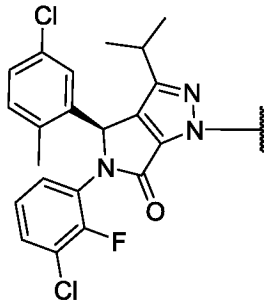
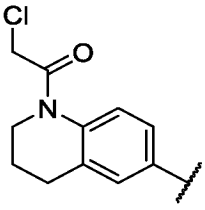
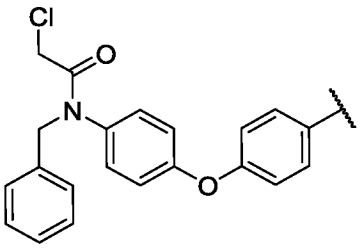
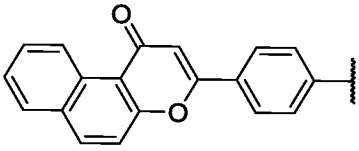

(e),

(f),

(g),

(h),


(i),

(j),

(k),

(l),


(m),

(n),

(o),

(p),


(n),

(o),

(p),


(q),

(r),

(s),

(t),

(u),

(v),

(w),

(x),

(y),

(z),

(bb),

(cc),

(dd),

(ee),

(ff),

(gg),


(hh),

(ii),

(jj),

(kk),

(ll),

(mm),

(nn),

(oo),

(pp),

(qq),

(rr),

(ss),

(tt),

(uu),

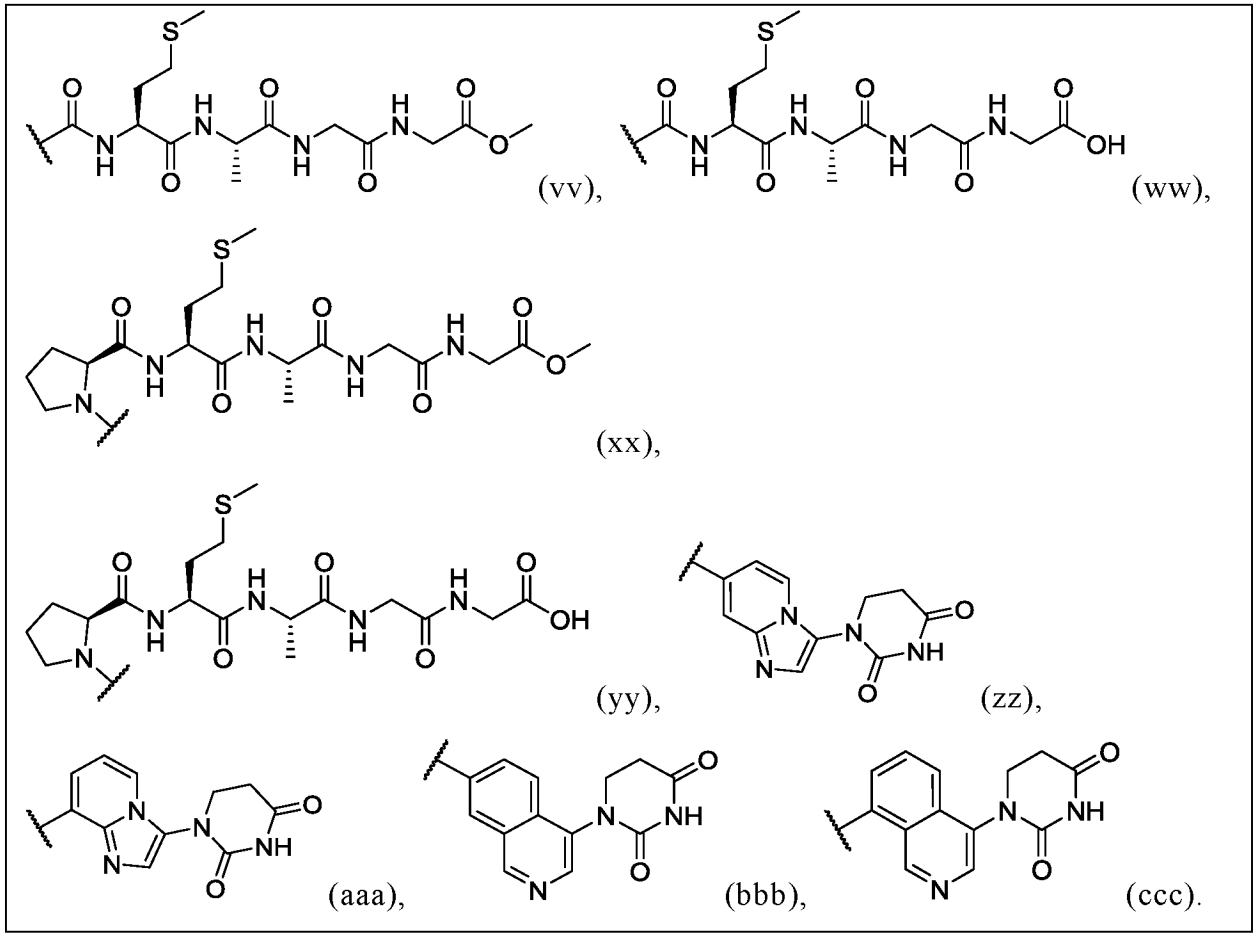
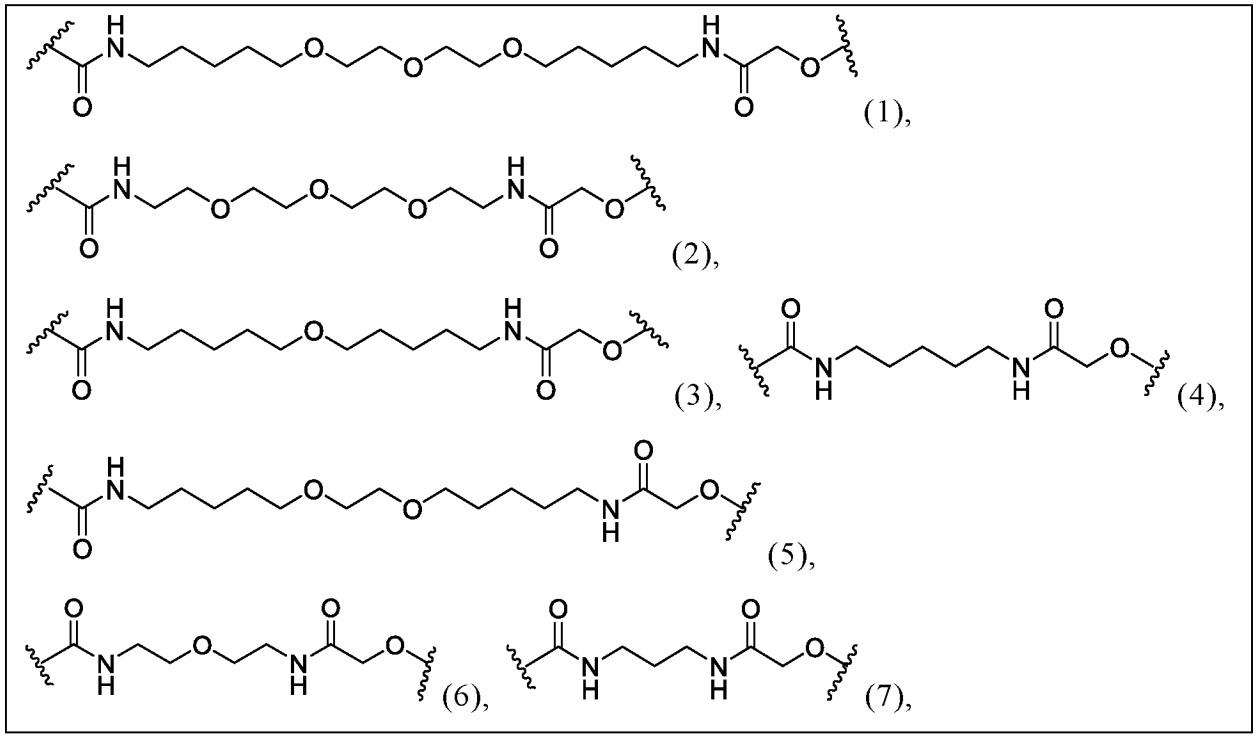
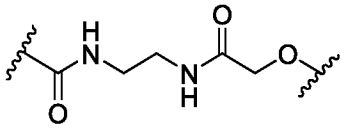
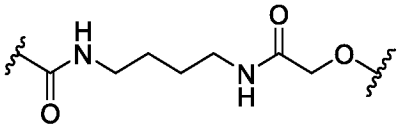
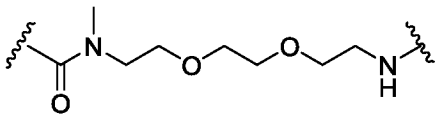
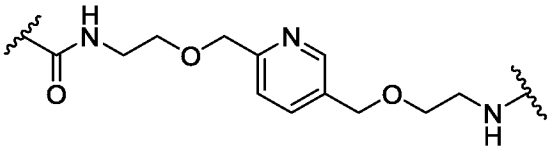
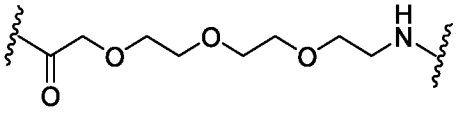
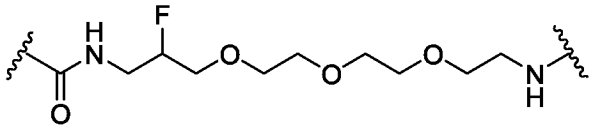
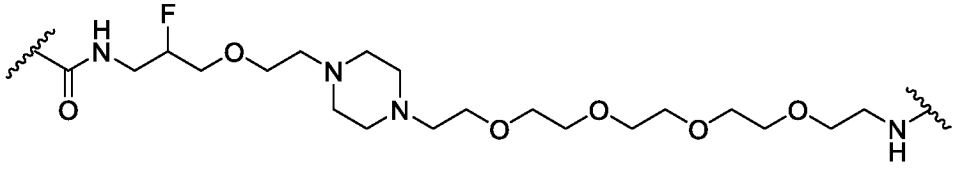
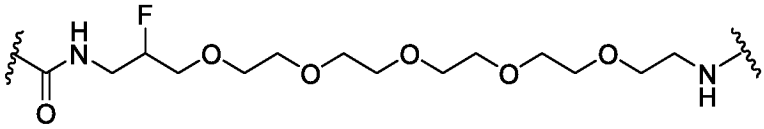
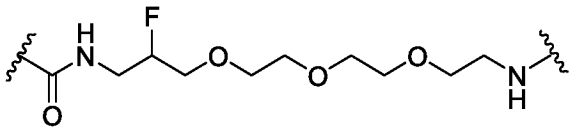
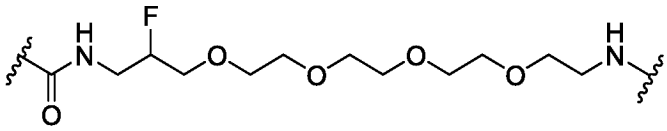
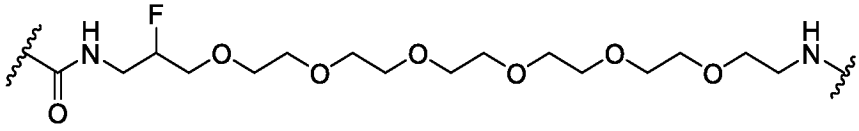
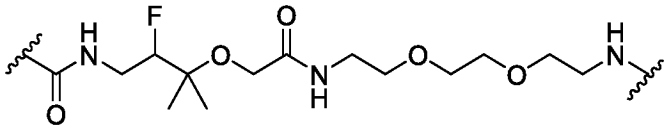
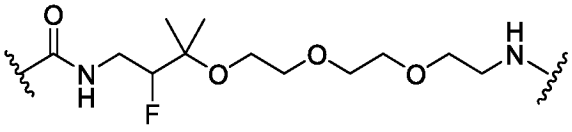
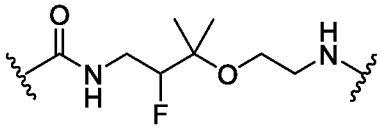
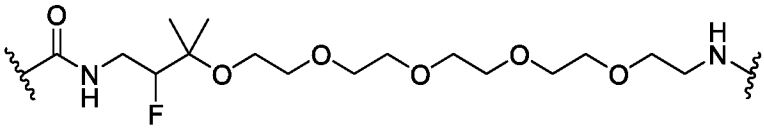
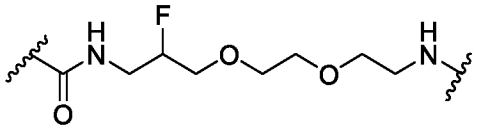
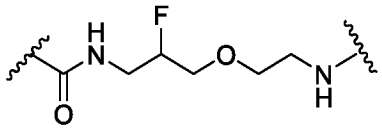
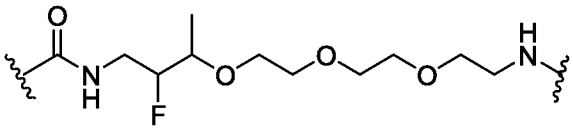
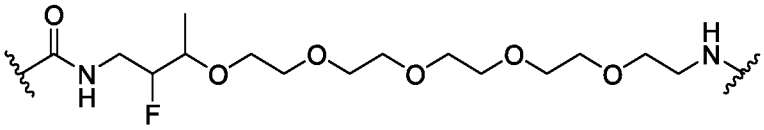
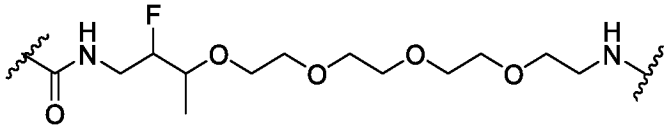
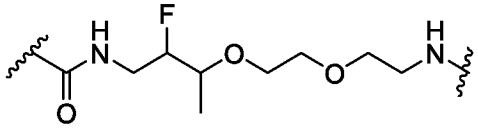
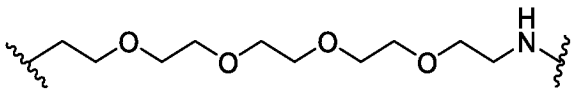
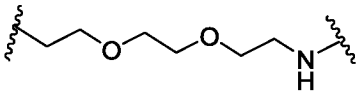
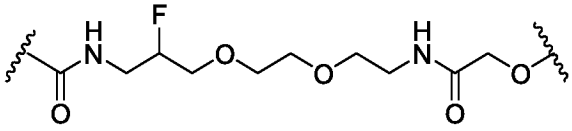
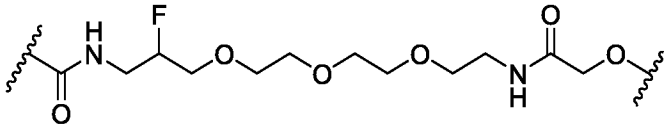
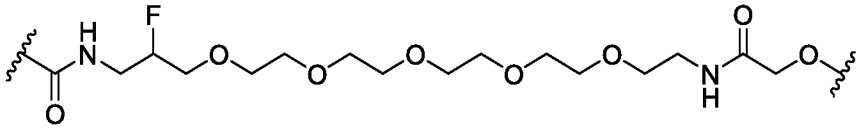
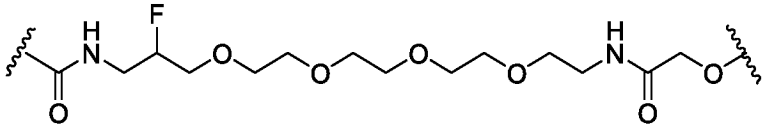
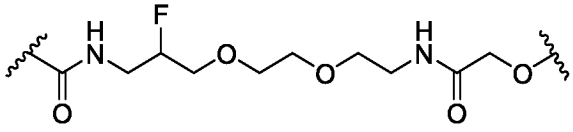
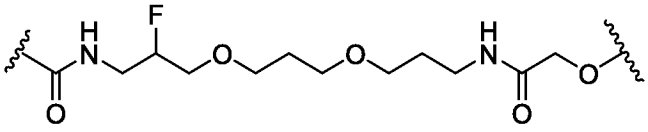
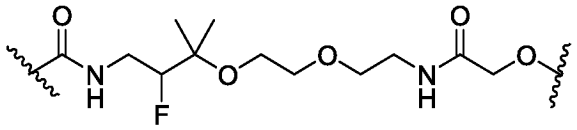

(vv), (ww), (xx), (yy), (zz), (aaa), (bbb), (ccc).

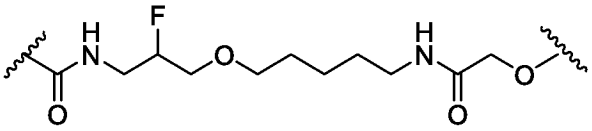
Таблица B. Примеры мостиков (L)

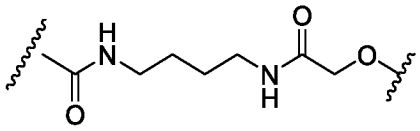

(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7),

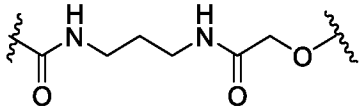

(8),

(9),

(10),

(11),

(12),

(13),

(14),

(15),

(16),

(17),

(18),

(19),

(20),

(21),

(22),

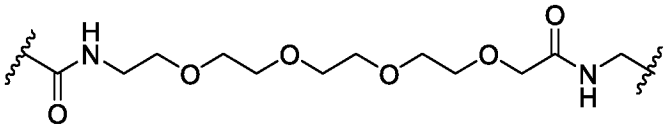

(23),

(24),

(25),

(26),

(27),

(28),

(29),

(30),

(31),

(32),

(33),

(34),

(35),

(36),

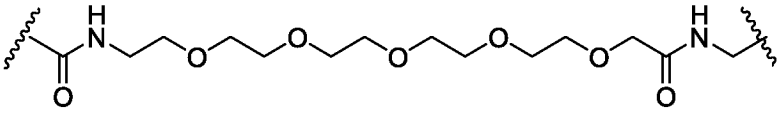

(37),

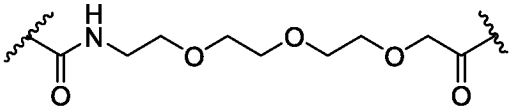

(38),

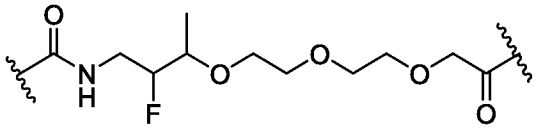

(39),

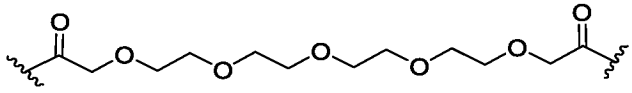

(40),

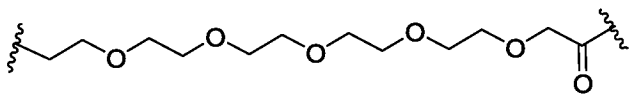

(41),

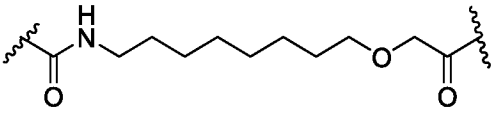

(42),


(43),

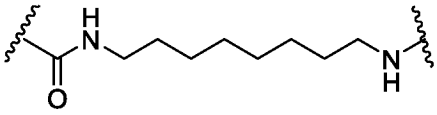

(44),

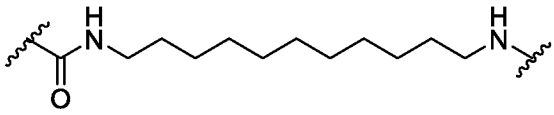

(45),


(46),

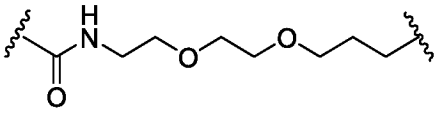


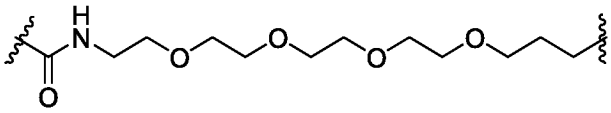
(47),


(49),

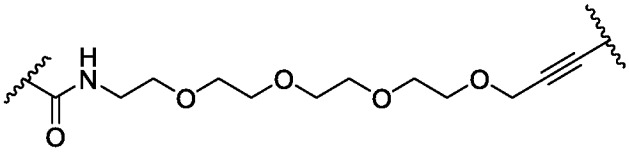


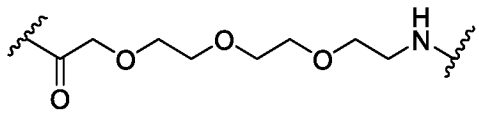
(50),

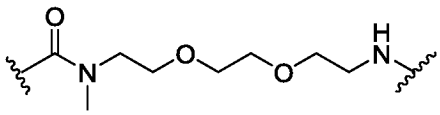

(51),

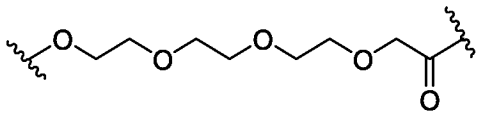


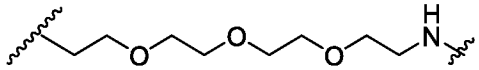
(52),

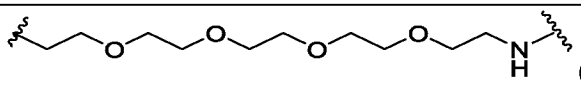
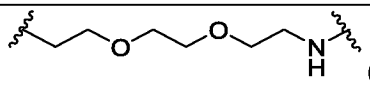
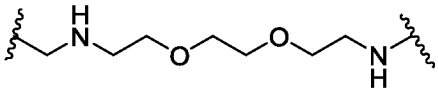
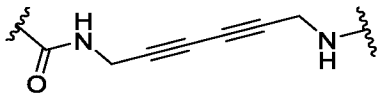
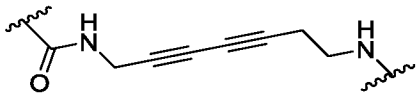
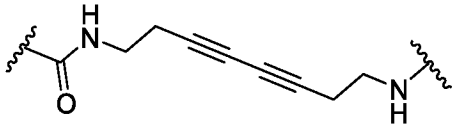
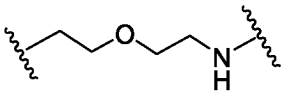
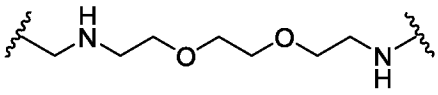
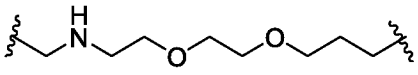
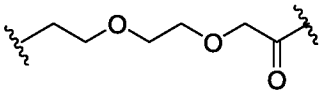
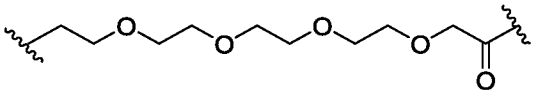
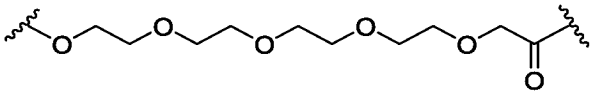
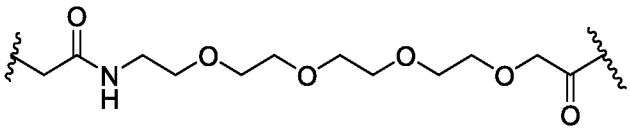
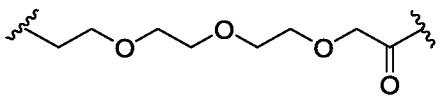
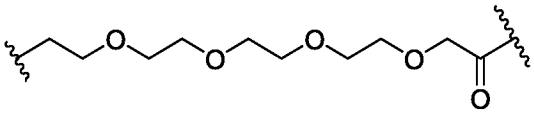
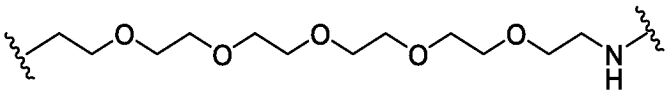
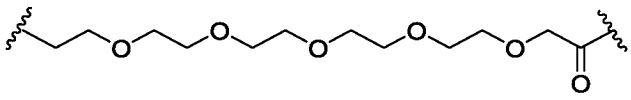
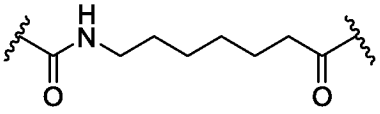
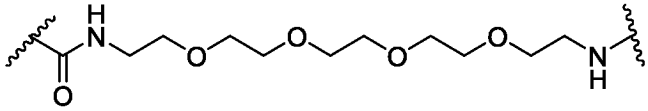
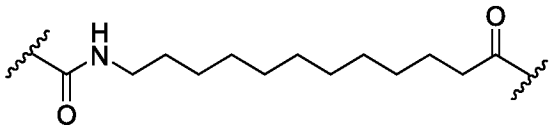
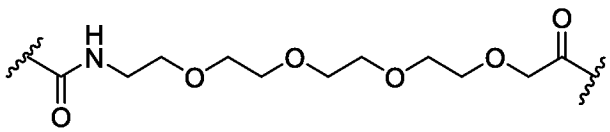

(53),

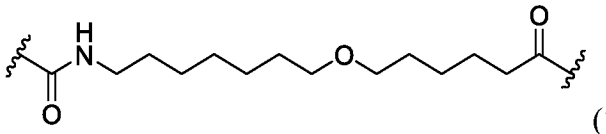
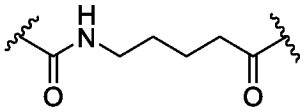
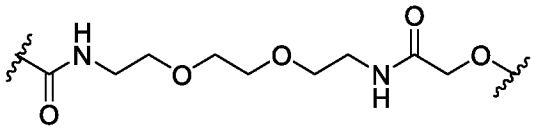
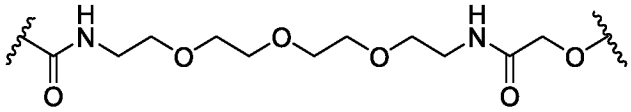
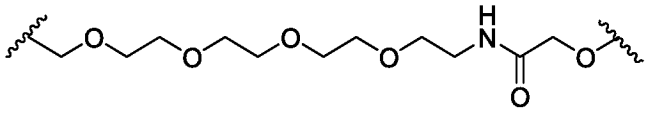
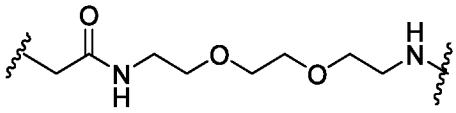
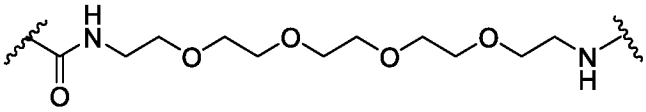
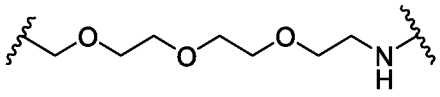
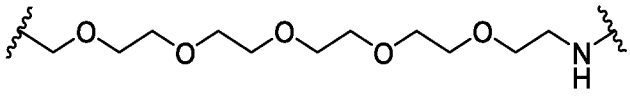
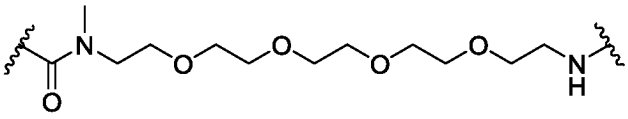
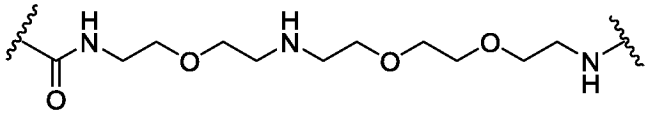
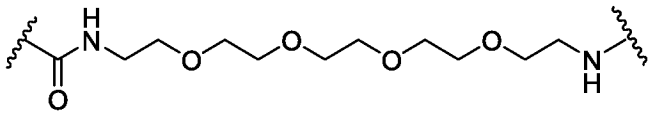
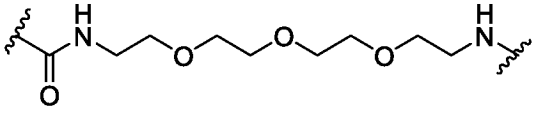
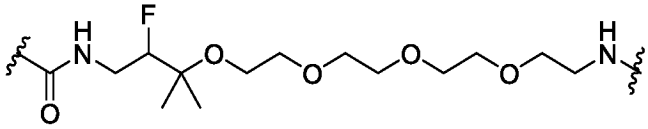
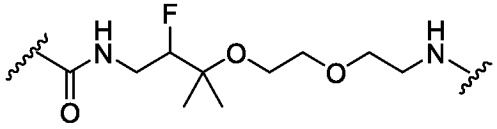
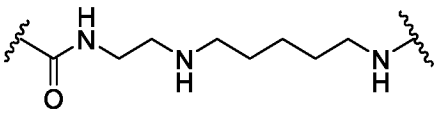

(54),

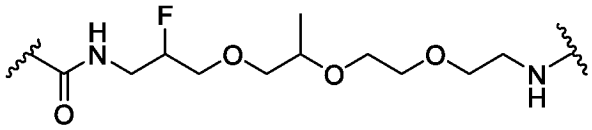
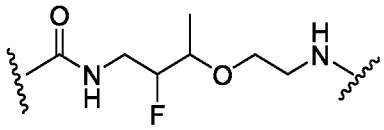
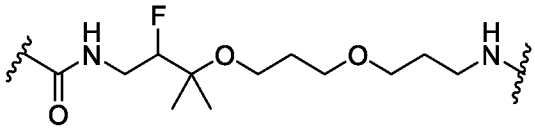
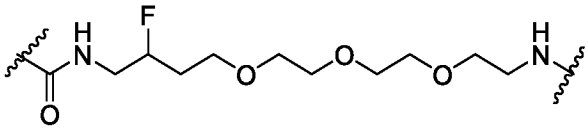
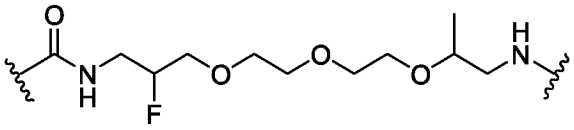
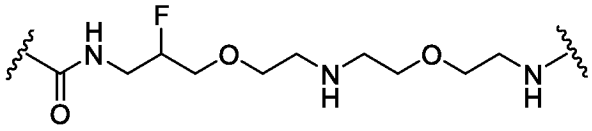
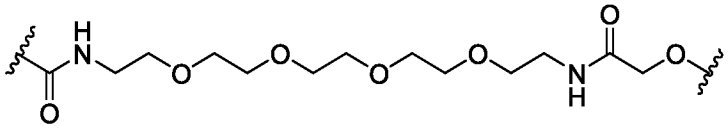
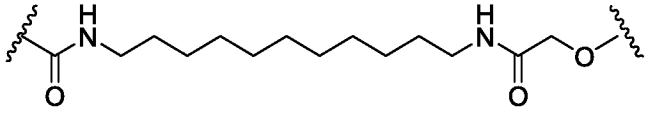
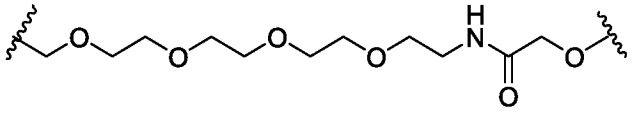
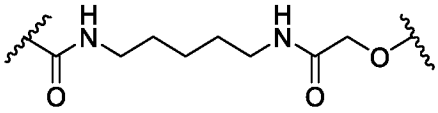
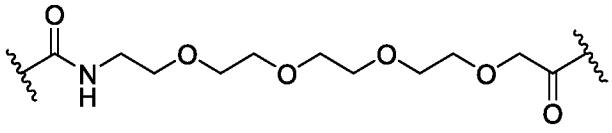
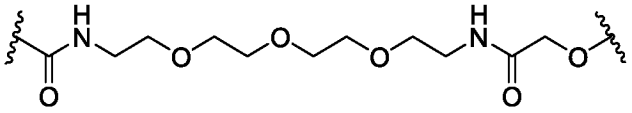
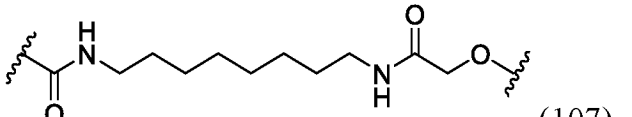
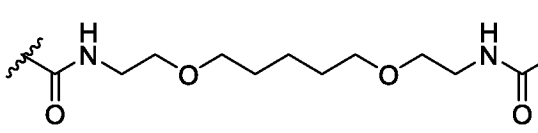

(55),

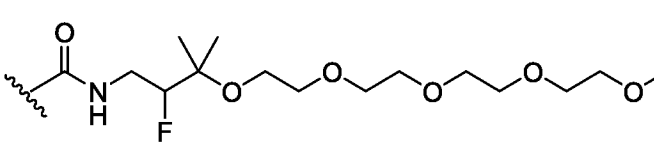

(56),


(57),

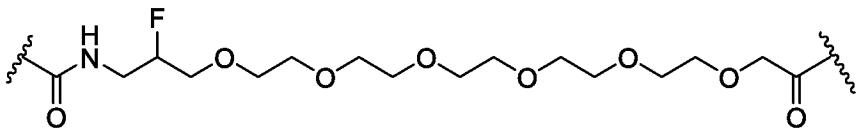

(58),

(59),

(60),

(61),

(62),

(63),

(64),

(65),

(66),

(67),

(68),

(69),

(70),

(71),

(72),

(73),

(74),

(75),

(76),

(77),

(78),

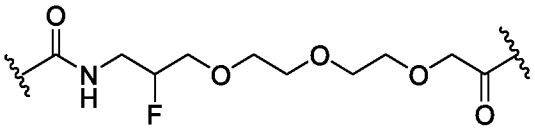

(79),

(80),

(81),

(82),

(83),

(84),

(85),

(86).

(87),

(88),

(89),

(90),

(91),

(92),

(93),

(94),

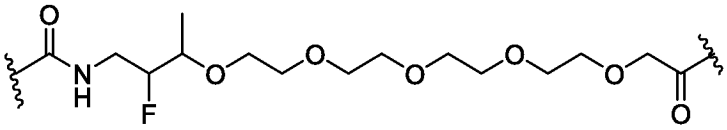

(95),

(96),

(97),

(98),

(99),

(100),

(101),

(102),


(103),

(104),

(105),

(106),

(107),

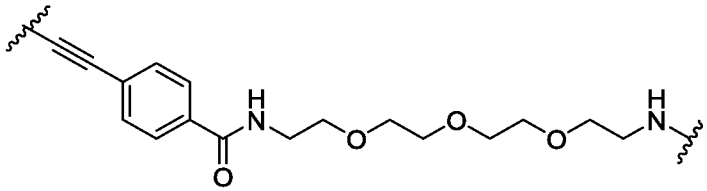
(108),

(109),

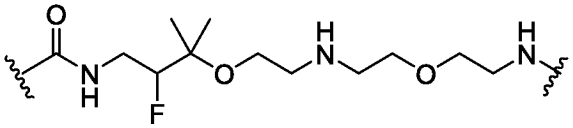
(110),

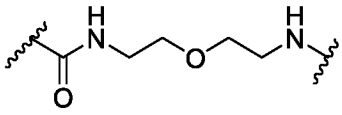

(111),

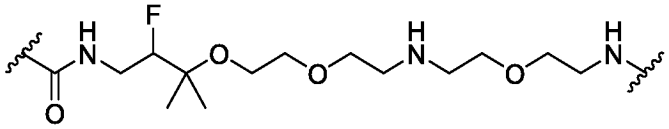

(112),

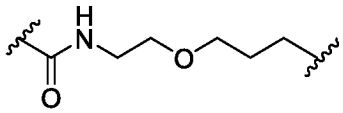

(113),

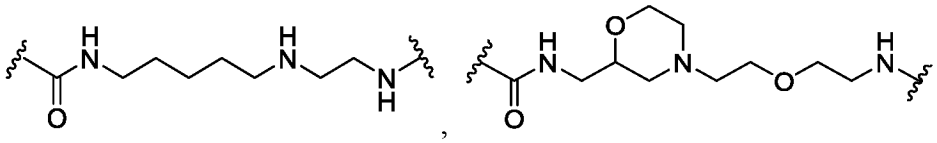

(114),

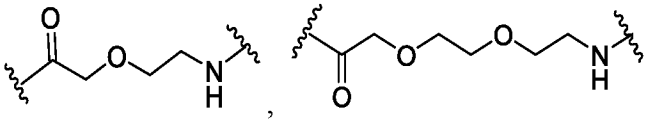

(115),

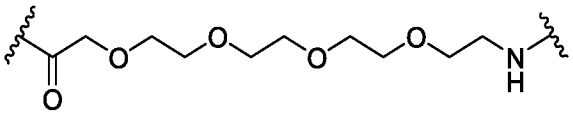

(116),

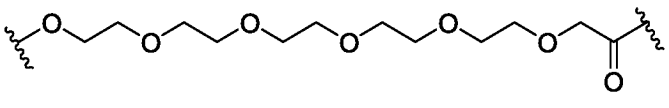

(117),

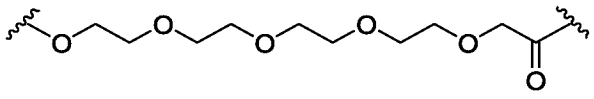

(118),

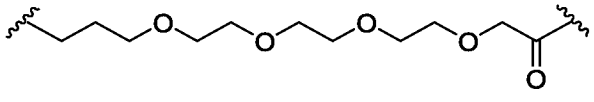

(119),

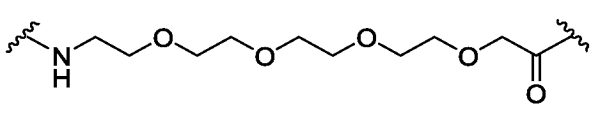
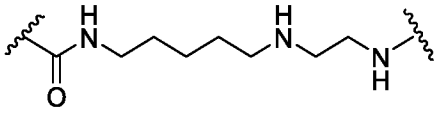
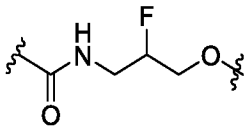
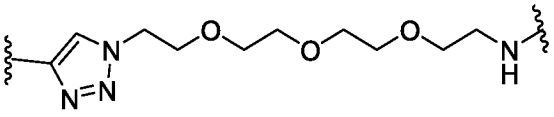
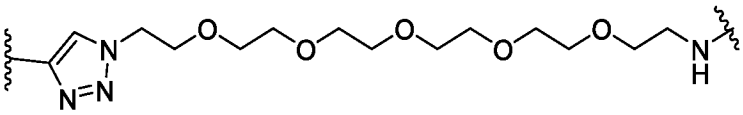
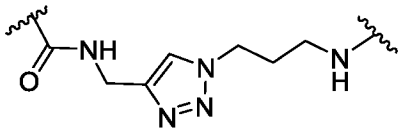
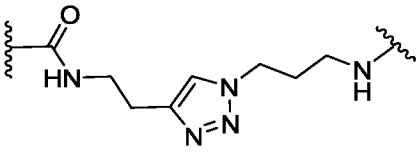
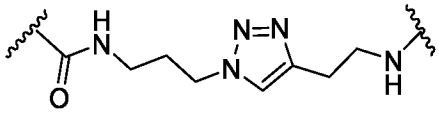
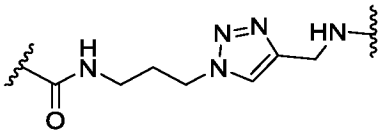
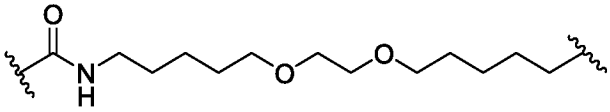
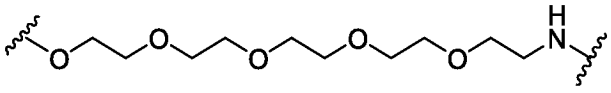
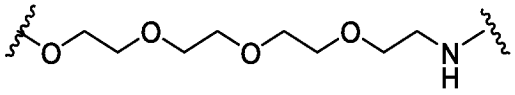
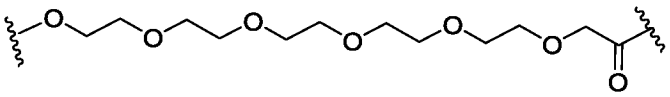
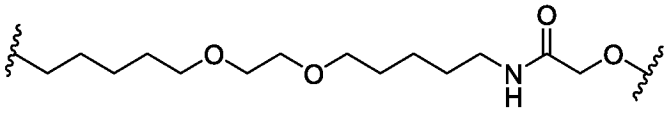
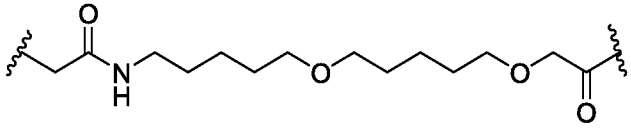
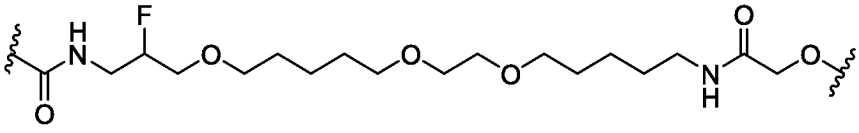

(120),

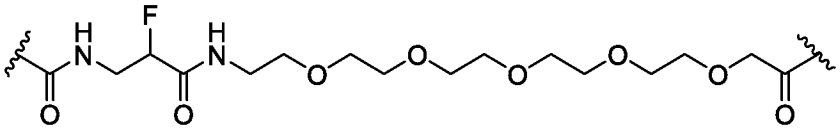

(121),

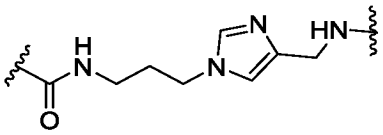

(122),

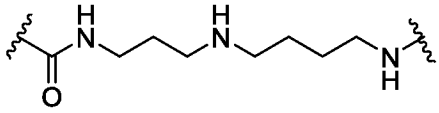

(123),

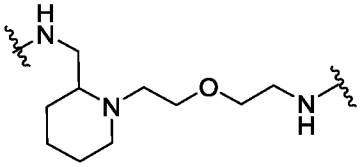

(124),

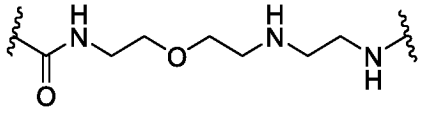

(125),

(126),

,

(127),

(128),

(129),

(130),

(131),

(132),

(133),

(134),

(135),

(136),

(137),

(138),

(139),

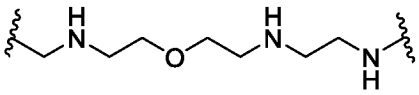

(140),

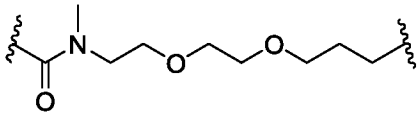

(141),

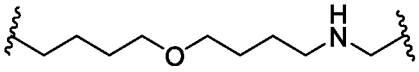

(142),

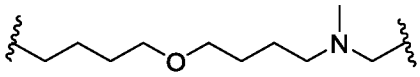

(143),

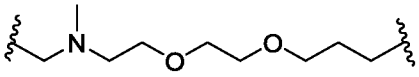

(144),

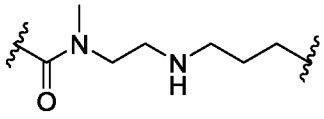

(145),

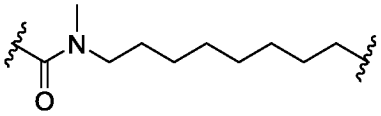

(146),

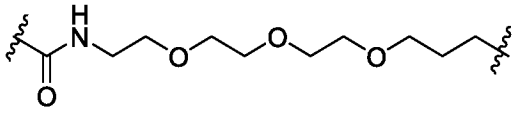

(147),

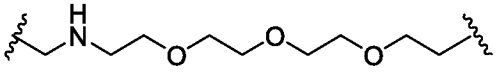

(148),

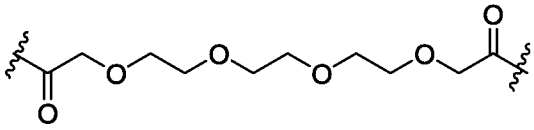

(149),

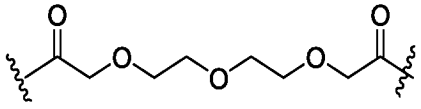

(150),

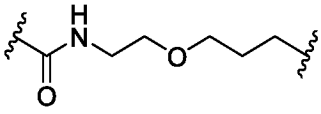

(151),

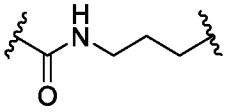

(152),

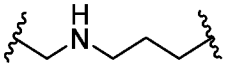

(153),

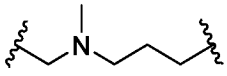

(154),

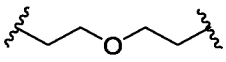

(155),

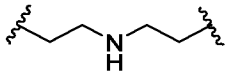

(156),

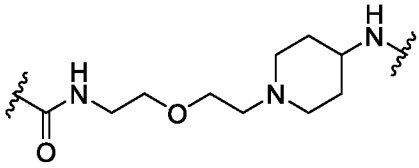

(157),

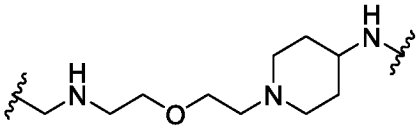

(158),

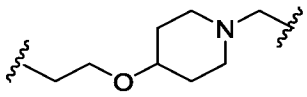

(159),

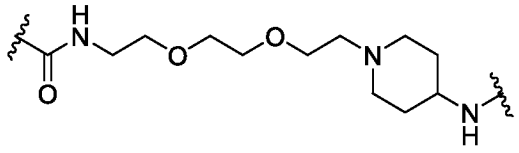
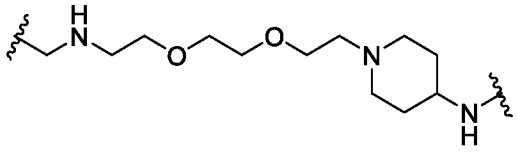
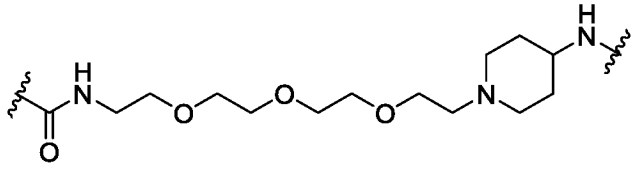
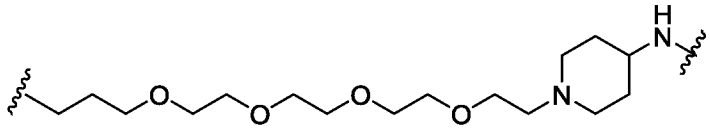
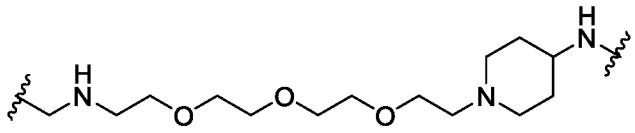
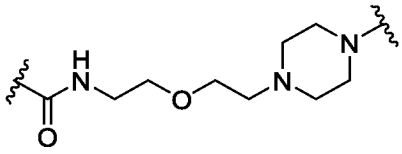
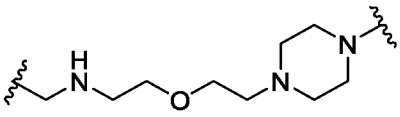
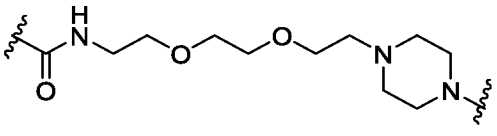
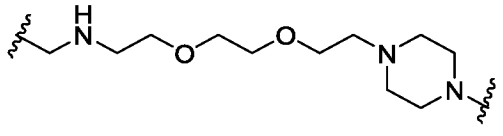
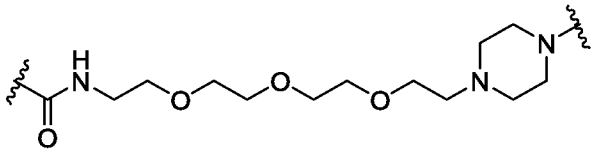
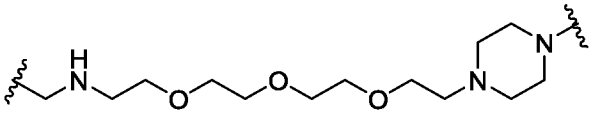
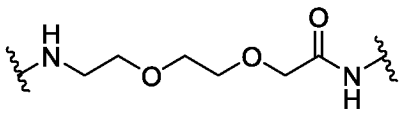
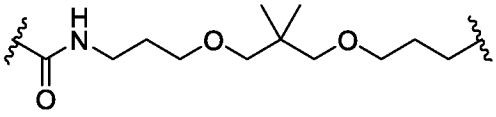
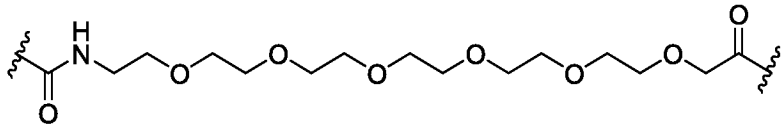
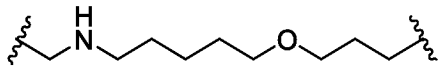
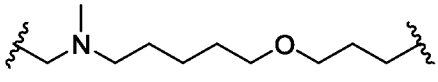
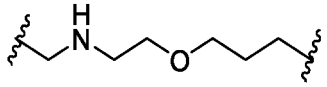
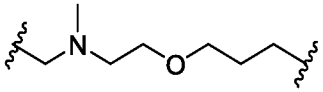
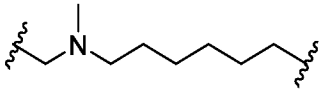
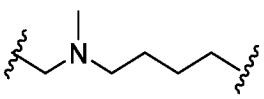
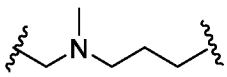

(160),

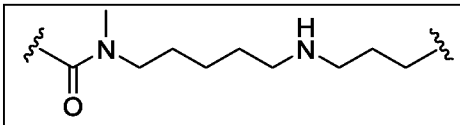
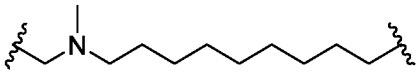
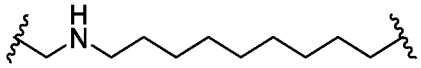
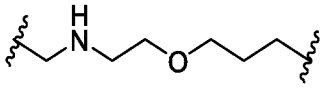
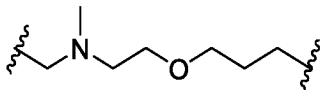
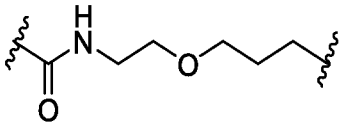
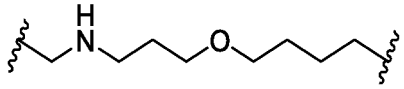
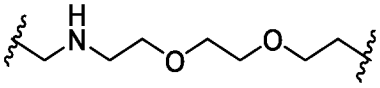
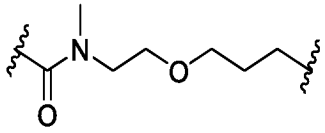
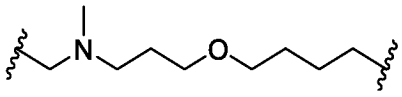
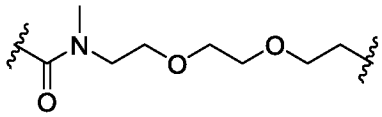
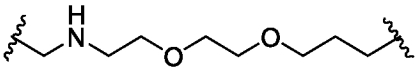
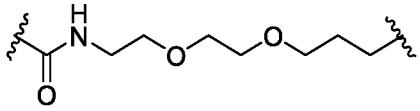
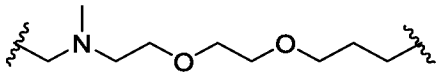
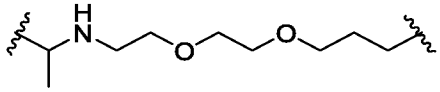
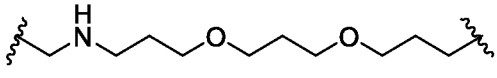
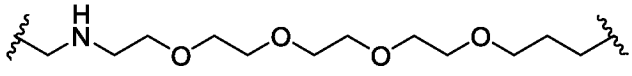
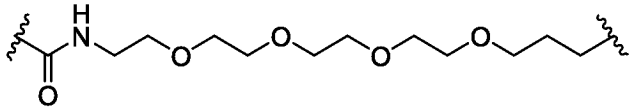
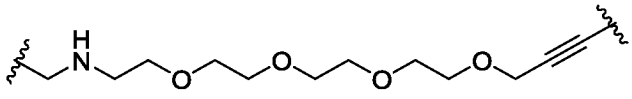
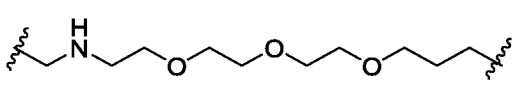
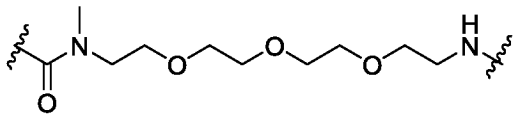
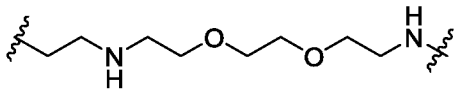
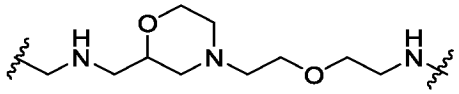
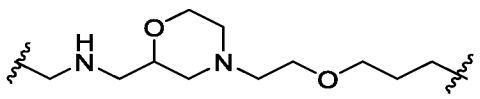
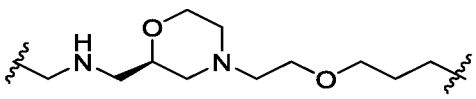

(161),

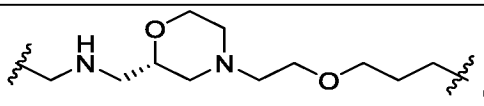
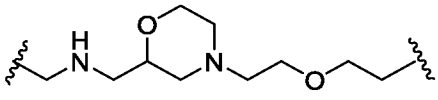
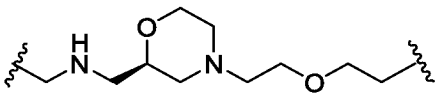
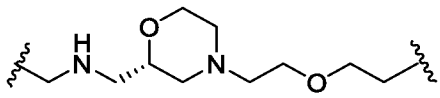
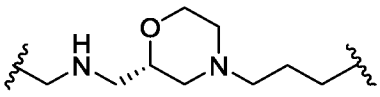
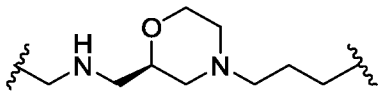
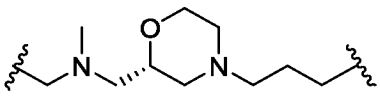
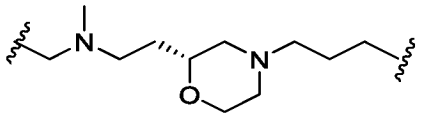
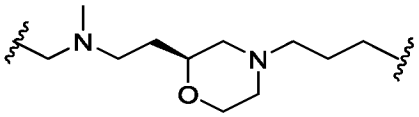
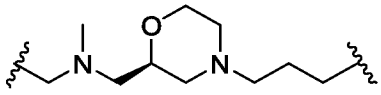
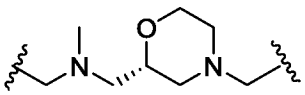
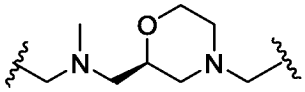
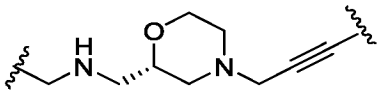
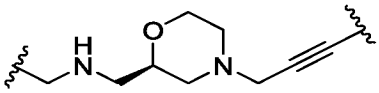
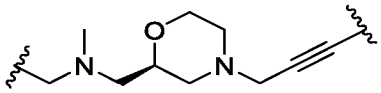
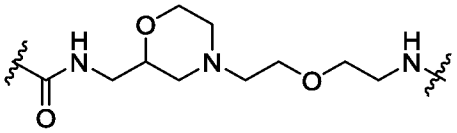
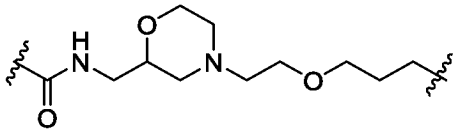
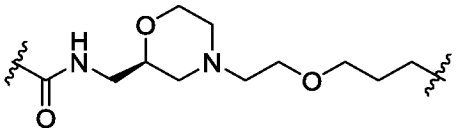
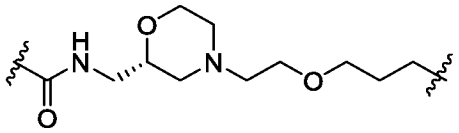
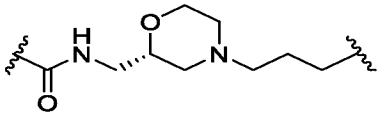
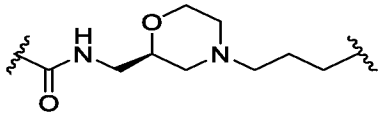
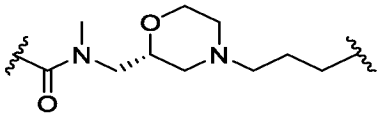
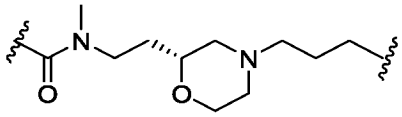
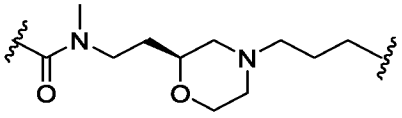
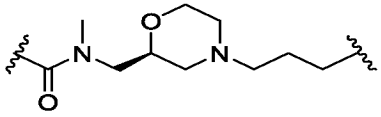
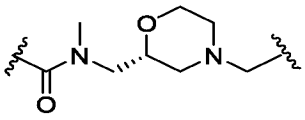
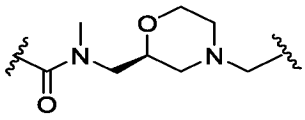
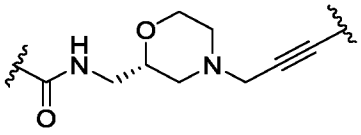

(162),

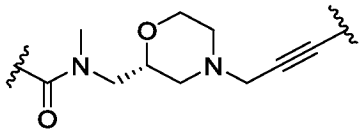

(163),

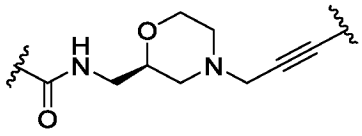

(164),


(165),

(166),

(167),

(168),

(169),

(170),

(171),

(172),

(173),

(174),

(175),

(176),

(177),

(178),

(179),

(180),

(181),

(182),

(183),

(184),

(185),

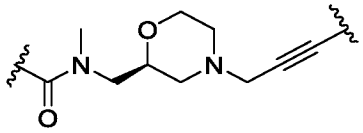

(186),

(187),

(188),

(189),

(190),

(191),

(192),

(193),

(194),

(195),

(196),

(197),

(198),

(199),

(200),

(201),

(202),

(203),

(204),

(205),

(206),

(207),

(208),

(209),

(210),


(211),

(212),

(213),

(214),

(215),

(216),

(217),

(218),

(219),

(220),

(221),

(222),

(223),

(224),

(225),

(226),

(227),

(228),

(229),

(230),

(231),

(232),

(233),

(234),

(235),

(236),

(237),


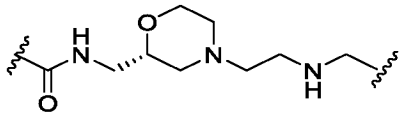
(238), 

(239), 

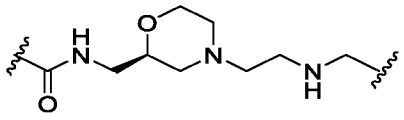
(240),



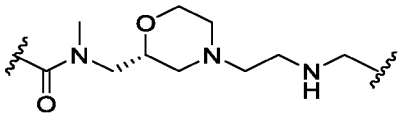
(241),



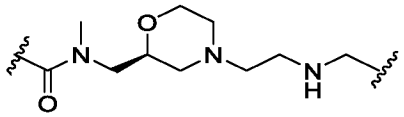
(242),



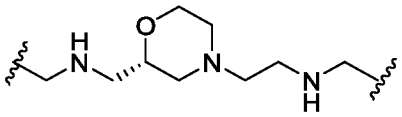
(243),



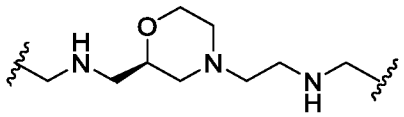
(244),



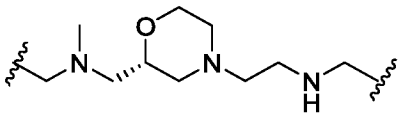
(245),



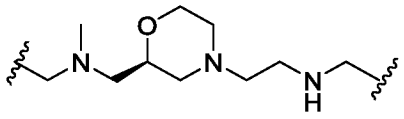
(246),



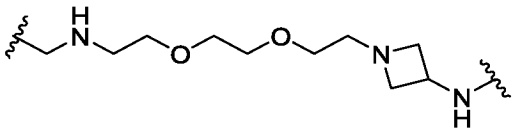
(247),



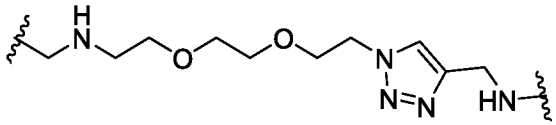
(248),



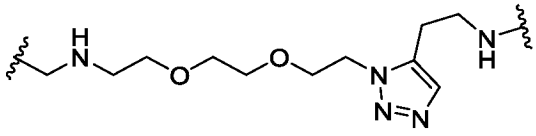
(249),

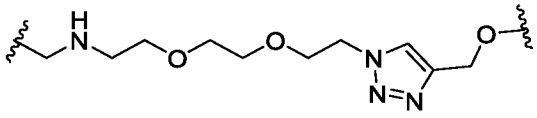


(250),



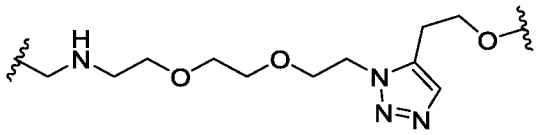
(251),



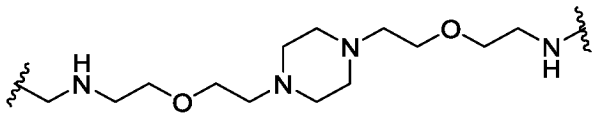


(253),

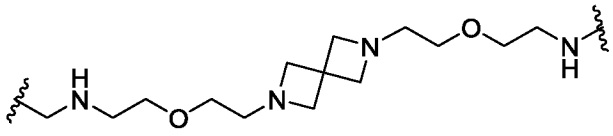
(254),



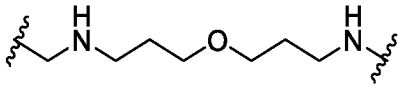
(255),



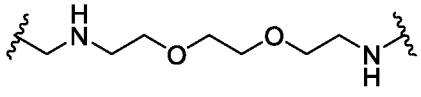
(256),



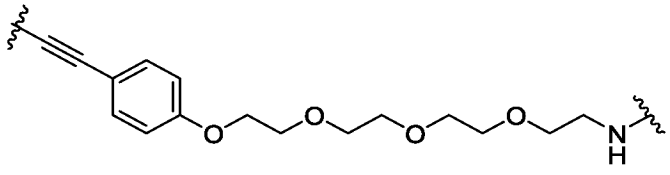
(257),

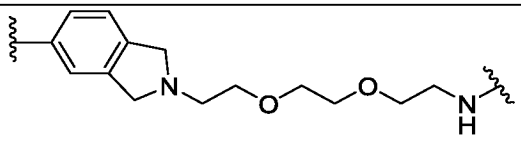
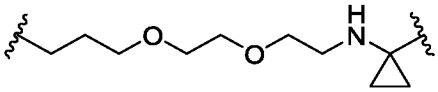


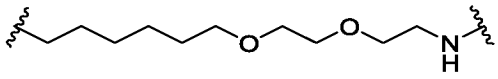
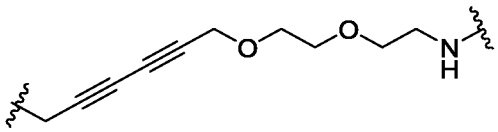
(258),

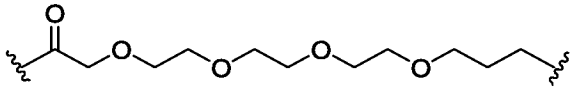
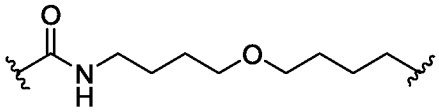


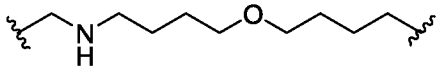
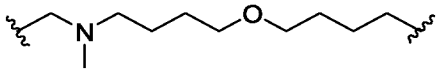
(259),

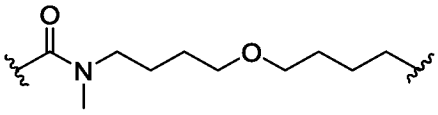
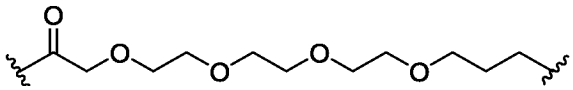


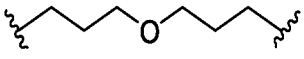
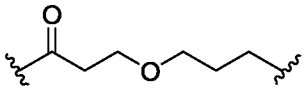
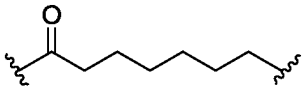
(260),  (261), 

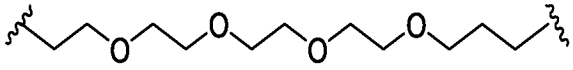
(262),  (263), 

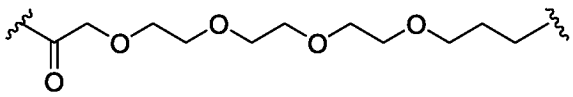
(264),  (265), 

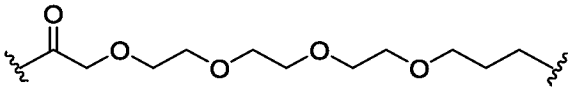
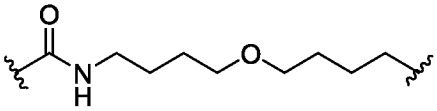
(266),  (267),  (268),

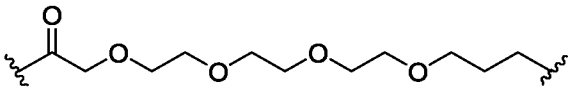
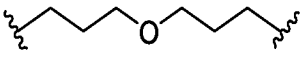
 (269),  (270),

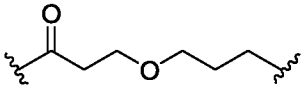
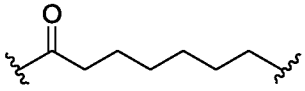
 (271),  (272),  (273),

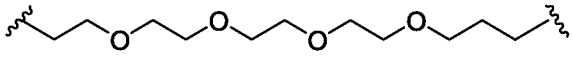
 (274),

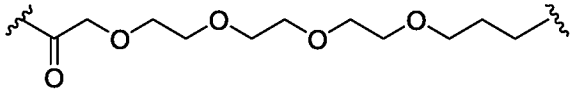
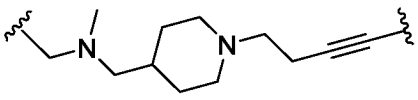
 (275),

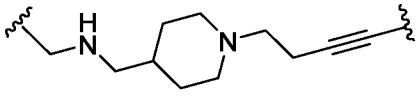
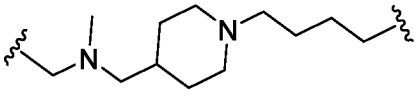
 (276),  (277),

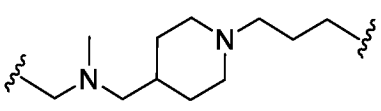
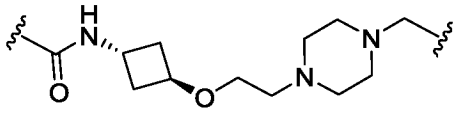
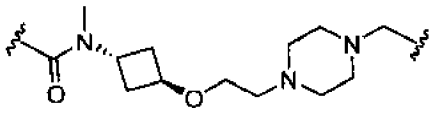
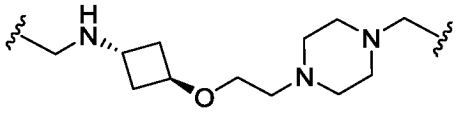
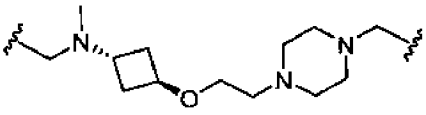
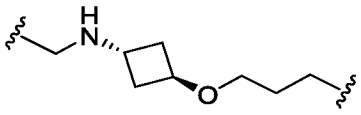
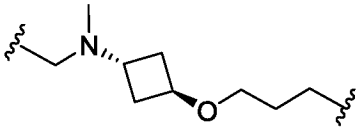
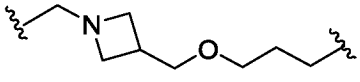
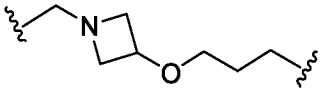
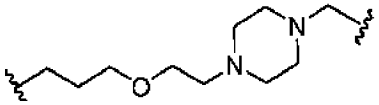
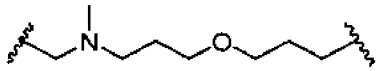
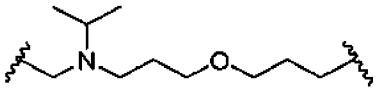
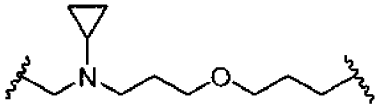
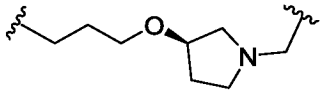
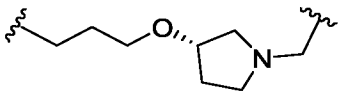
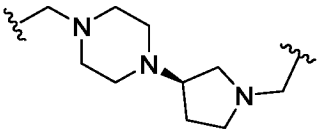
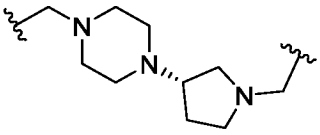
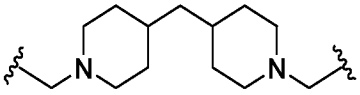
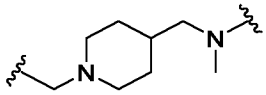
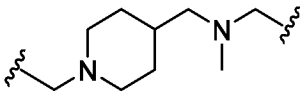
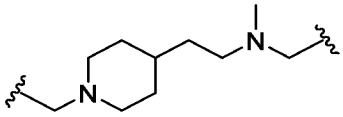
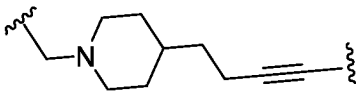
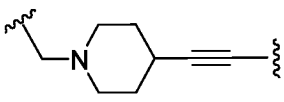
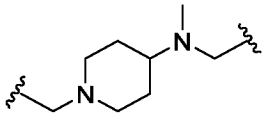
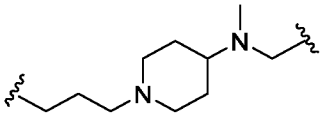
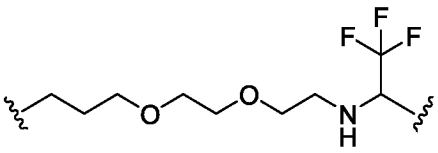
 (278),  (279),

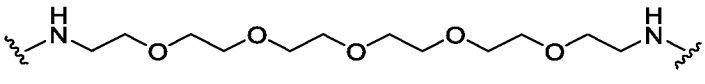
 (280),  (281),

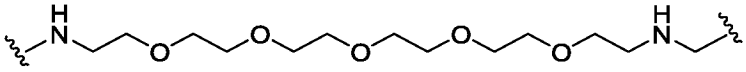
 (282),

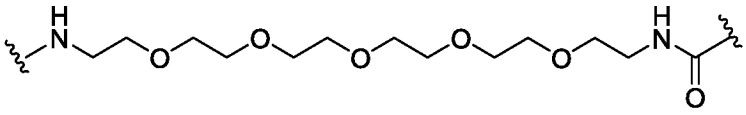
 (283),  (284),

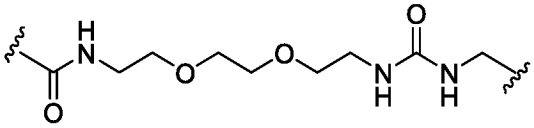
 (285),  (286),

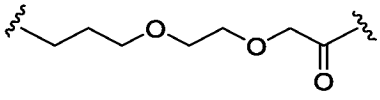

(287),

(288),

(289),

(290),

(291),

(292),

(293),

(294),

(295),

(296),

(297),

298),

(299),

(300),

(301),

(302),

(303),

(304),

(305),

(306),

(307),

(308),

(309),

(310),

(311),

(312),

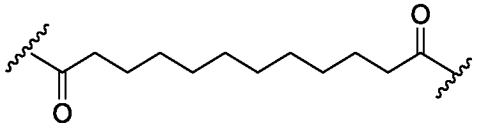

(313),

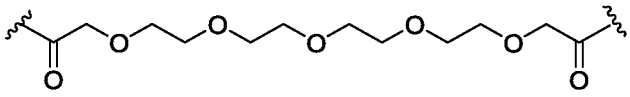

(314),


(315),

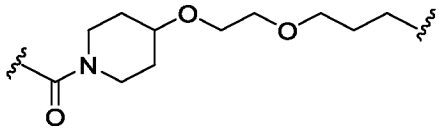

(316),

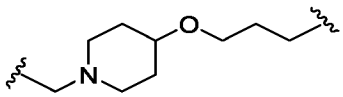

(317),

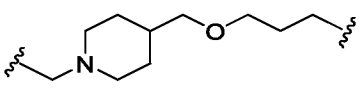

(318),

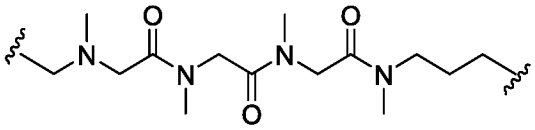


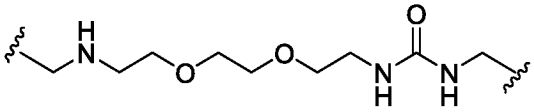
(319),

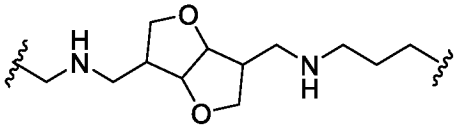

(320),

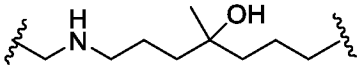

(321),

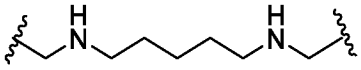

(322),

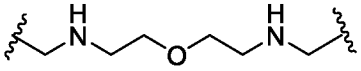

(323),

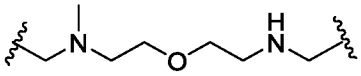

(324),

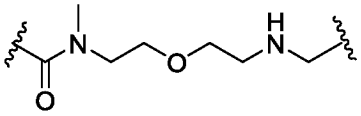

(325),

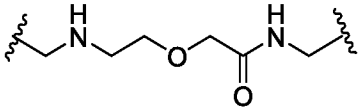

(326),

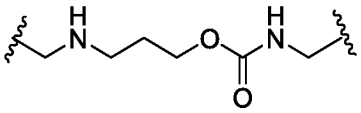

(327),

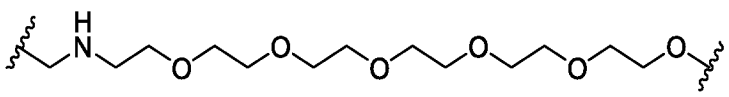

(328),


(329),

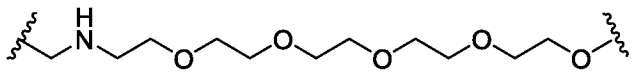

(330),

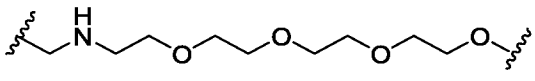

(331),

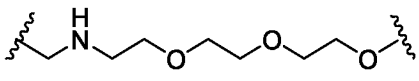

(332),

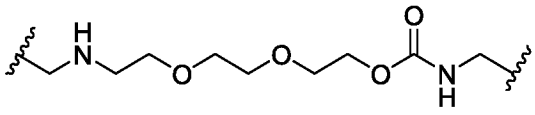
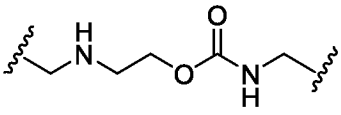
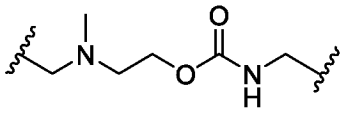
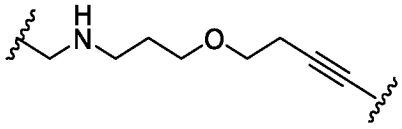
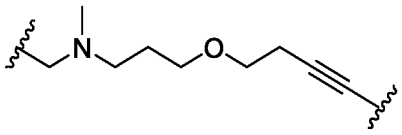
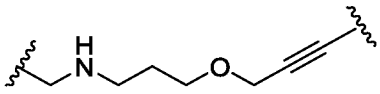
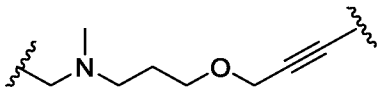
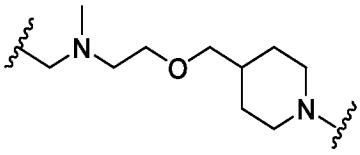
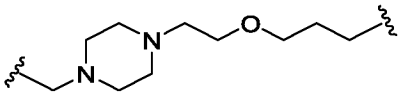
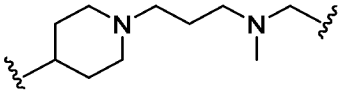
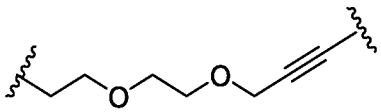
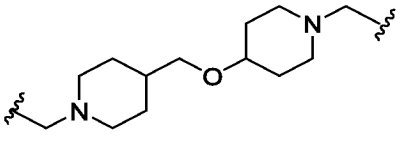
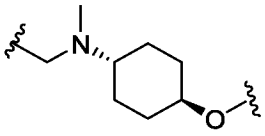
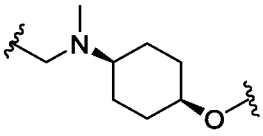
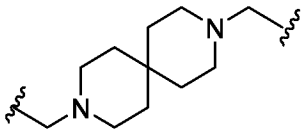
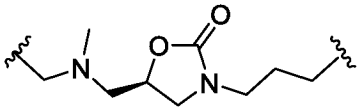
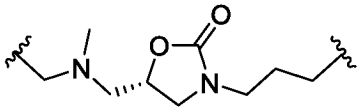
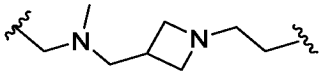
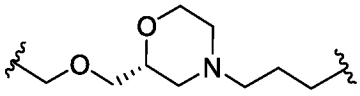
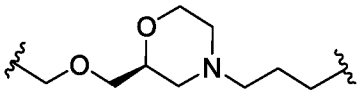
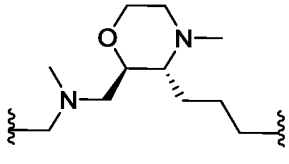
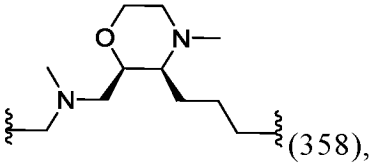
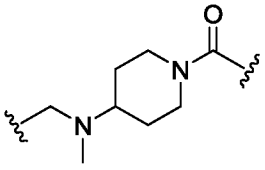
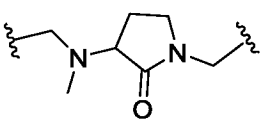
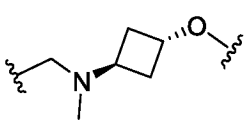


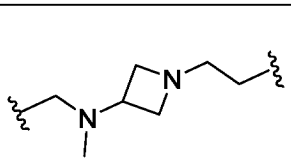
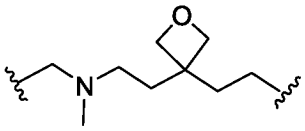
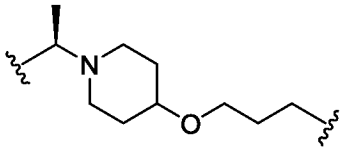
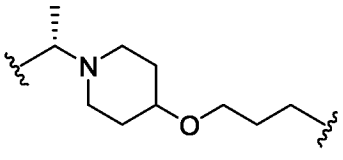
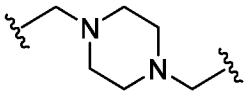
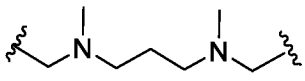
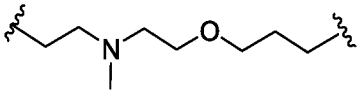
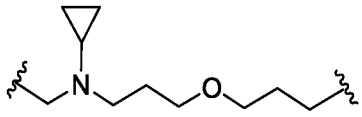
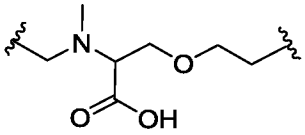
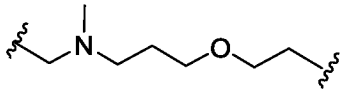
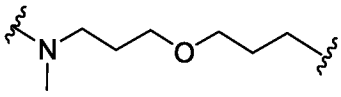
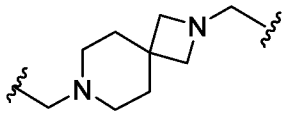
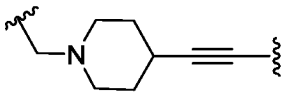
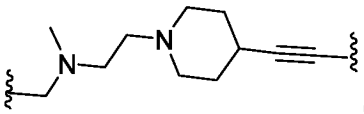
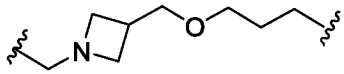
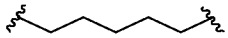
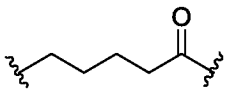
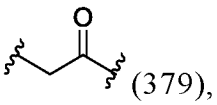
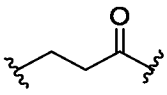
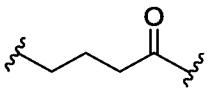
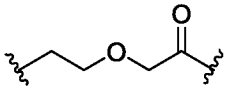
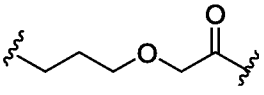
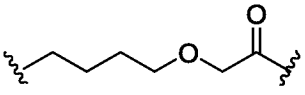
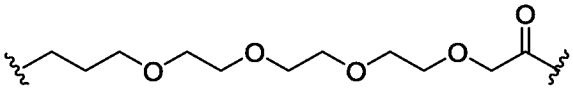
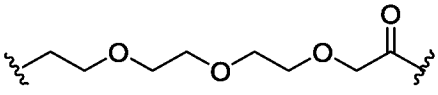
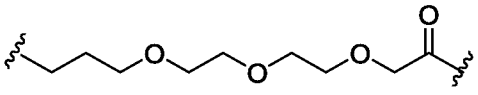
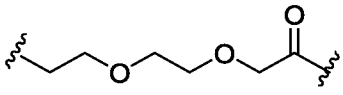
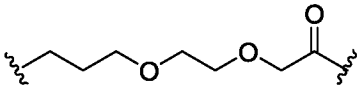
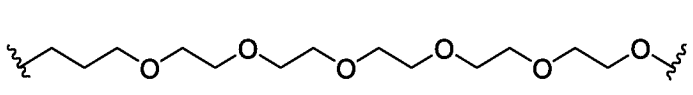
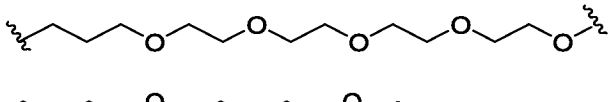
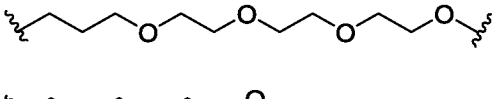
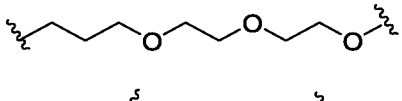
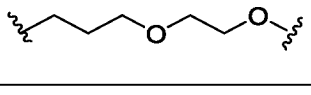
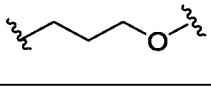
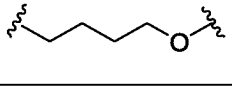
(333),

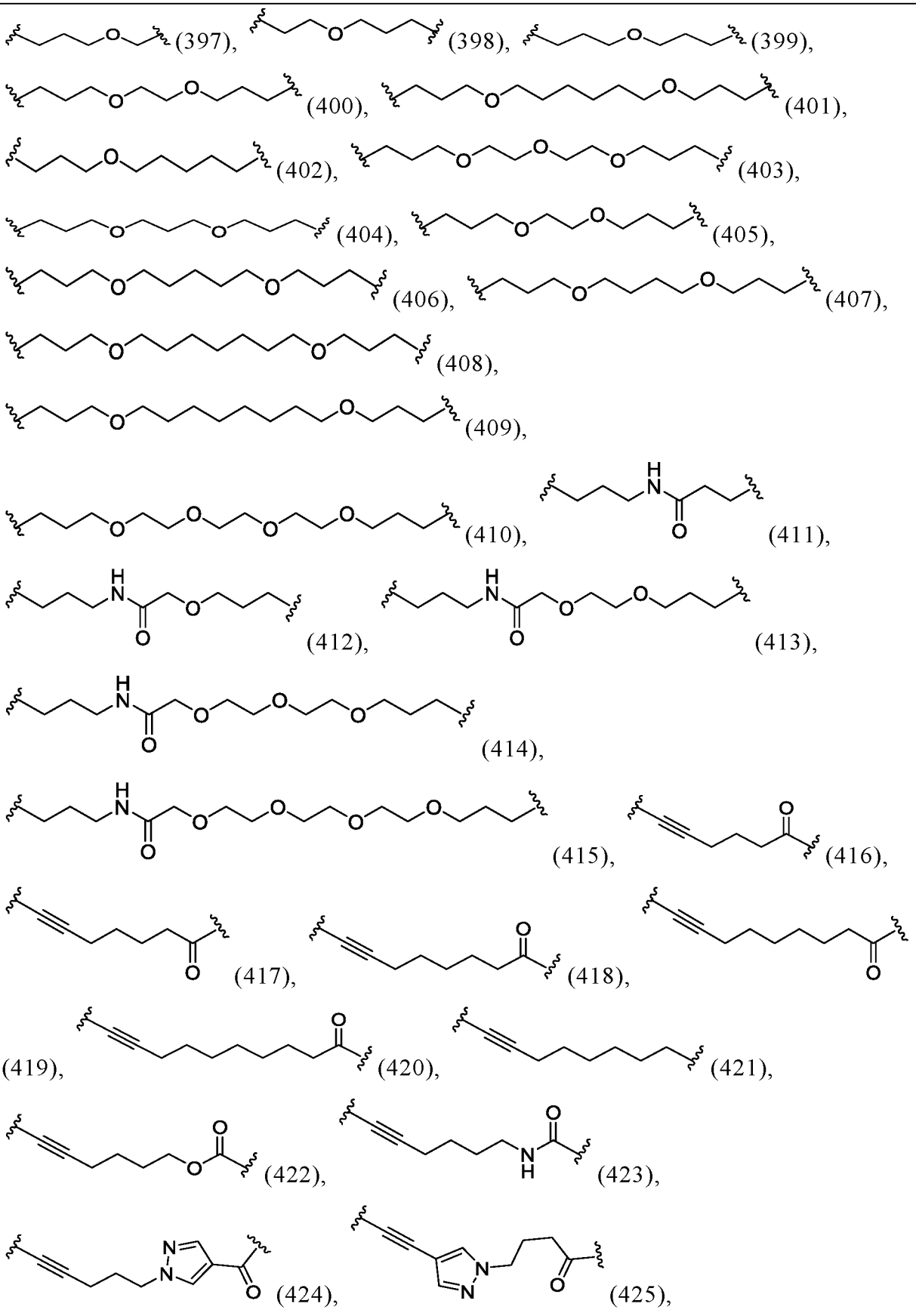

(334),

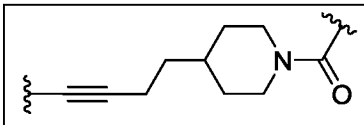
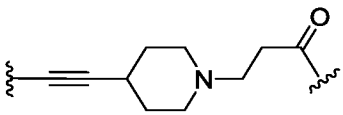
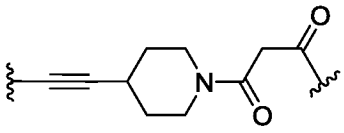
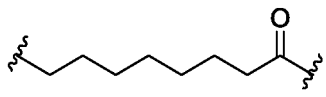
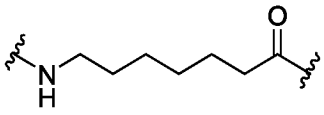
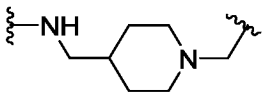
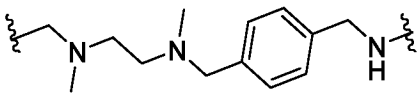
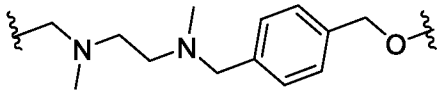
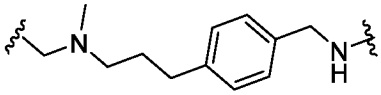
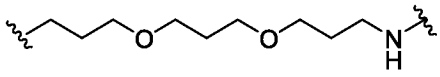
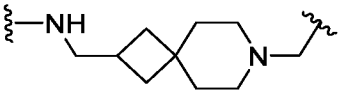
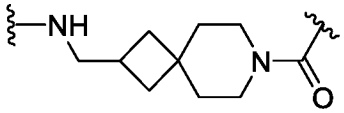
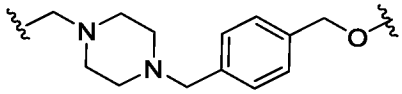
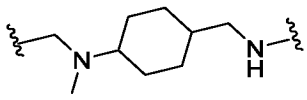
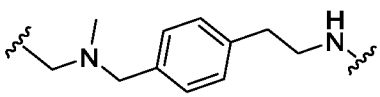
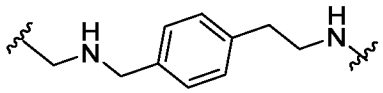
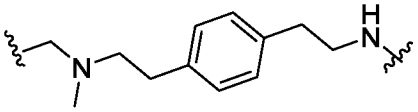
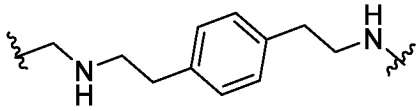
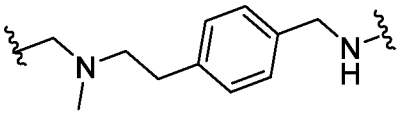
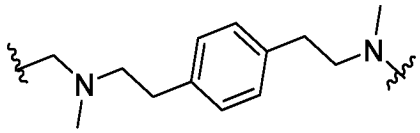
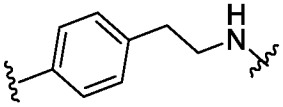
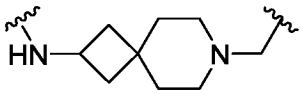
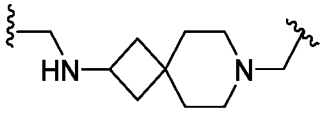
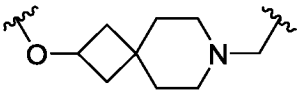
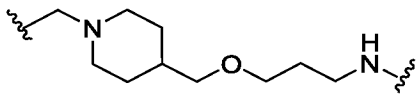
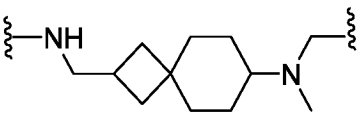
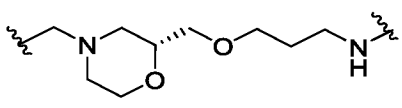
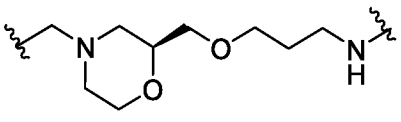

(335),

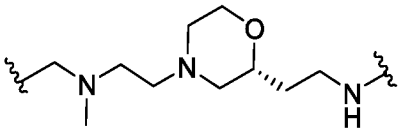
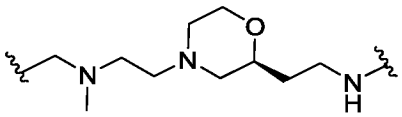
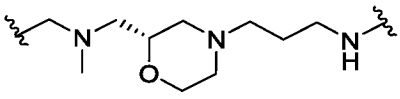
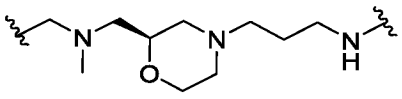
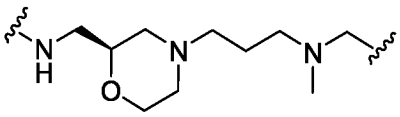
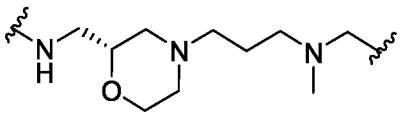
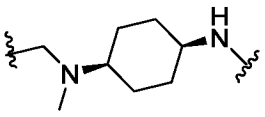
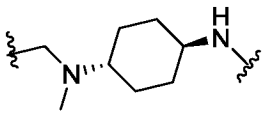
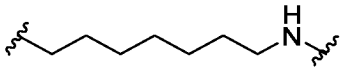
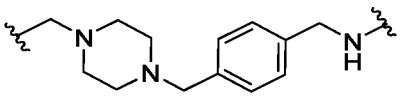
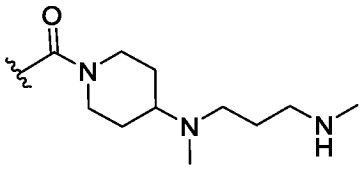
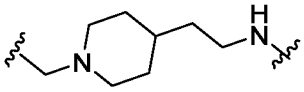
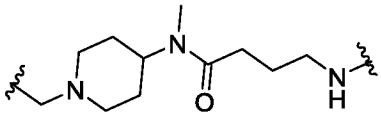
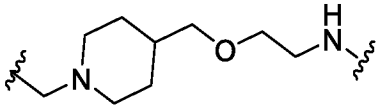
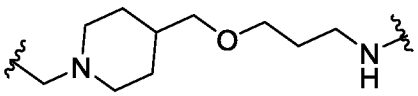
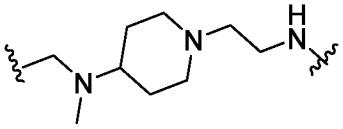
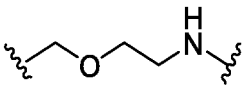
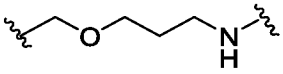
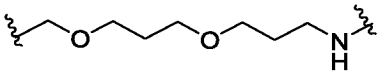
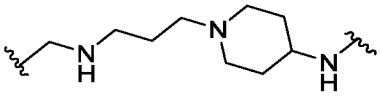
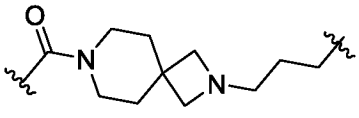
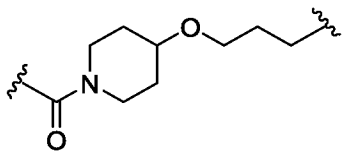
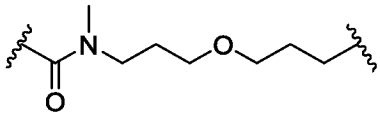
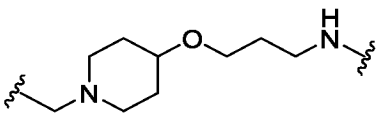
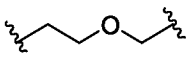
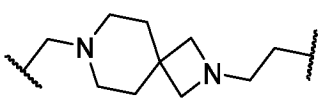
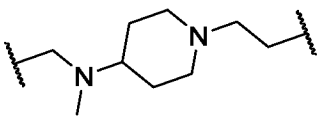

(336),

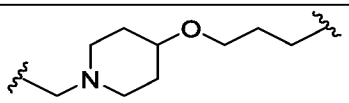
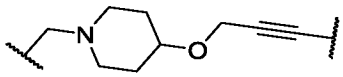
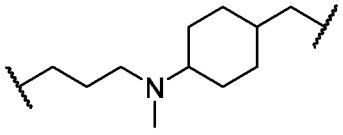
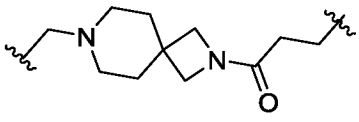
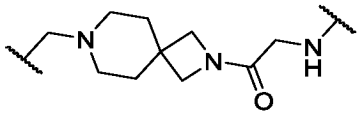
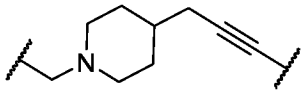
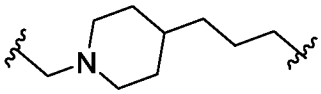
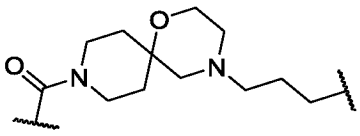
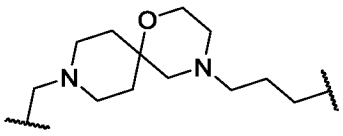
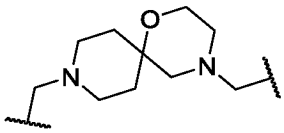
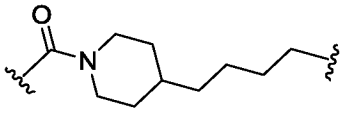
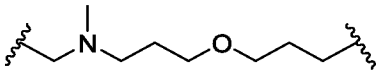
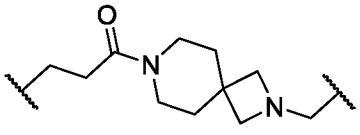
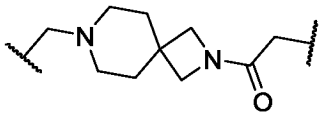
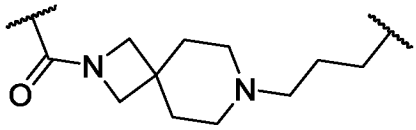
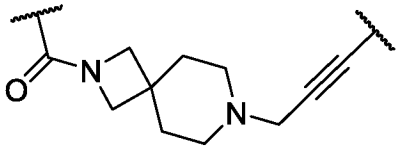
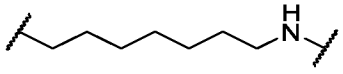
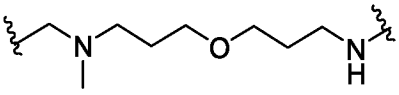
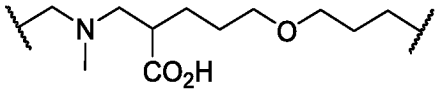
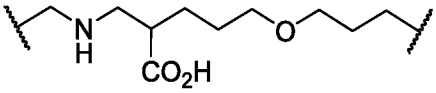
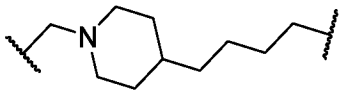
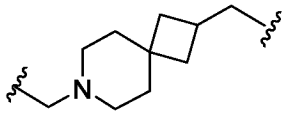
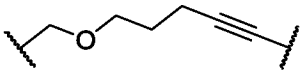
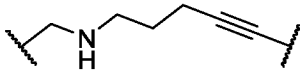
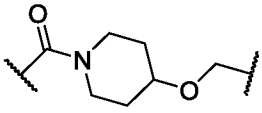
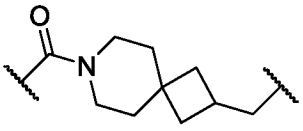
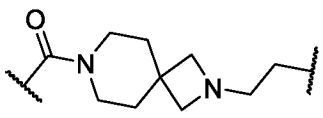
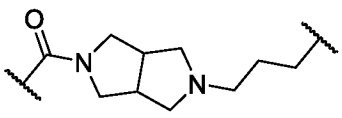
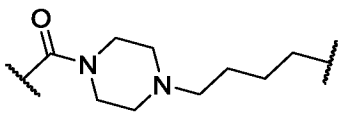

(337),

(338),

(339),

(340),

(341),

(342),

(343),

(344),

(345),

(346),

(347),

(348),

(349),

(350),

(351),

(352),

(353),

(354),

(355),

(356),

(357),

(358),

(359),

(360),

(361),

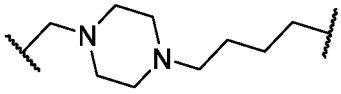
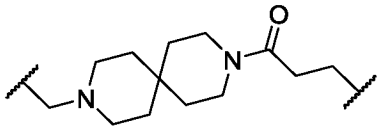

(362),

(363),

(364),

(365),

(366),

(367),

(368),

(369),

(370),

(371),

(372),

(373),

(374),

(375),

(376),

(377),

(378),

(379),

(380),

(381),

(382),

(383),

(384),

(385),

(386),

(387),

(388),

(389),

(390),

(391),

(392),

(393),

(394),

(395),

(396),

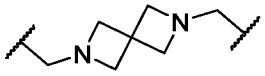
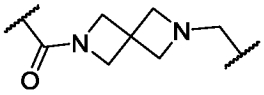

(397),
(398),
(399),
(400),
(401),
(402),
(403),
(404),
(405),
(406),
(407),
(408),
(409),
(410),
(411),
(412),
(413),
(414),
(415),
(416),
(417),
(418),
(419),
(420),
(421),
(422),
(423),
(424),
(425),
O
H
N

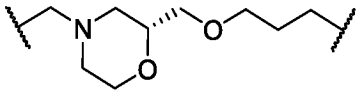
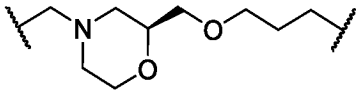

(426),

(427),

(428),

(429),

(430),

(431),

(432),

(433),

(434),

(435),

(436),

(437),

(438),

(438),

(439),

(440),

(441),

(442),

(443),

(444),

(445),

(446),

(447),

(448),

(449),

(450),

(451),

(452),

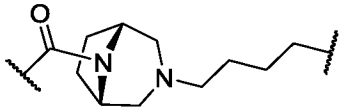
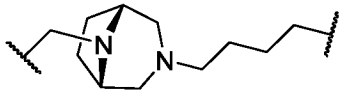

(453),

(454),

(455),

(456),

(457),

(458),

(459),

(460),

(461),

(462),

(463),

(464),

(465),

(466),

(467),

(468),

(469),

(470),

(471),

(472),

(473),

(474),

(475),

(475),

(476),

(477),

(478),

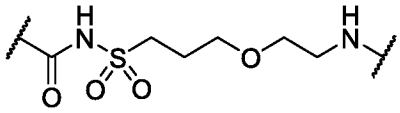
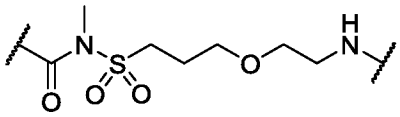

(479),

(480),

(481),

(482),

(483),

(484),

(485),

(486),

(487),

(488),

(489),

(490),

(491),

(492),

(493),

(494),

(495),

(496),

(497),

(498),

(499),

(500),

(501),

(502),

(503),

(504),

(505),

(506),


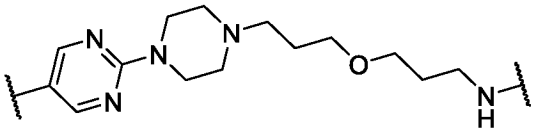
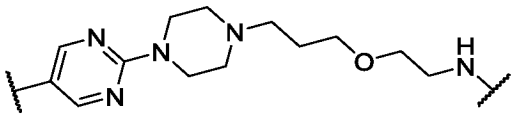
(507),  (508),  (509),

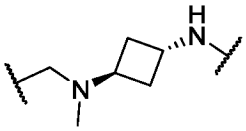
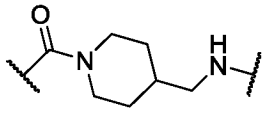
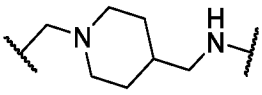
 (510),  (511),  (512),

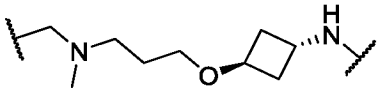
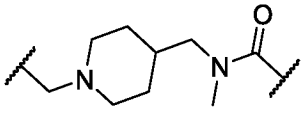
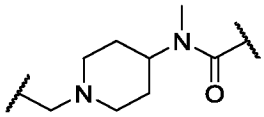
 (513),  (514),

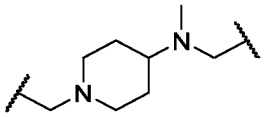
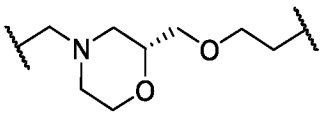
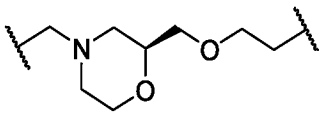
 (515),  (516),

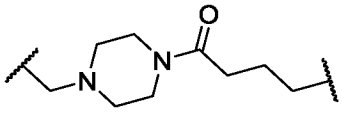
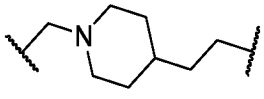
 (517),  (518),

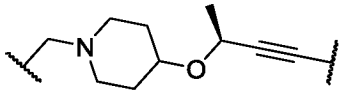
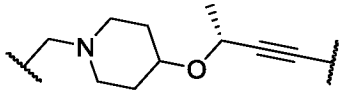
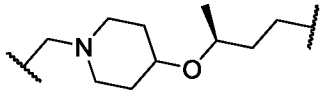
 (519), 

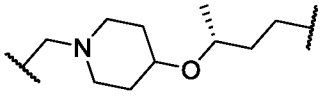
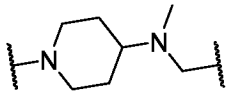
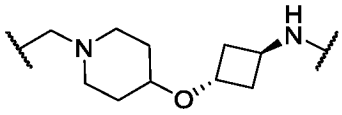
(520),  (521),  (522),  (523),

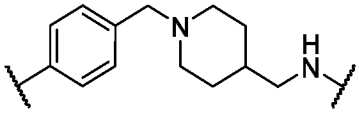
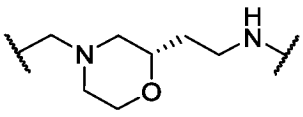
 (524),  (525), 

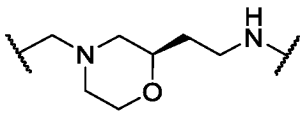
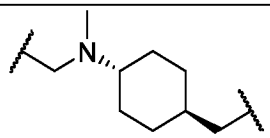
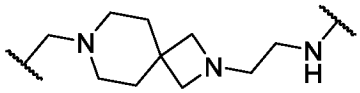
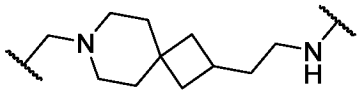
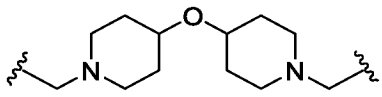
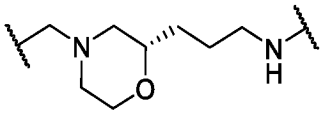
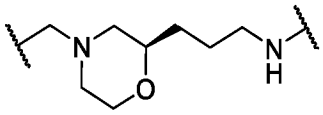
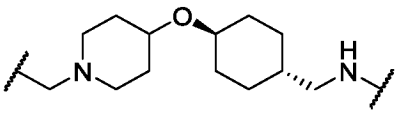
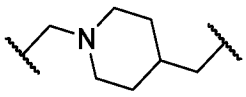
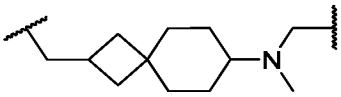
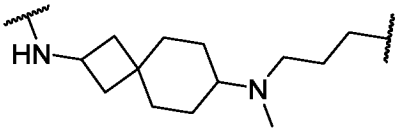
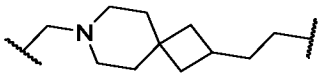
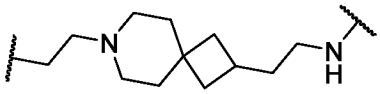
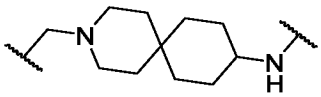
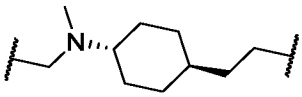
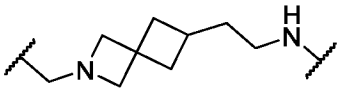
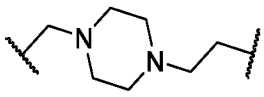
(526),  (527),  (528), 

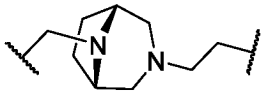
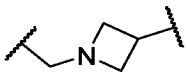
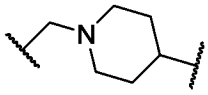
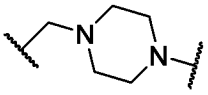
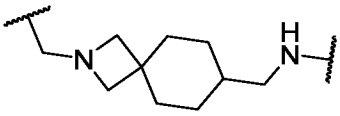
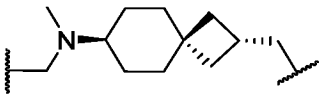
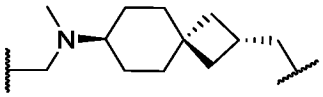
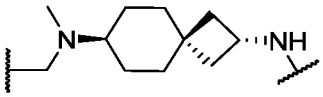
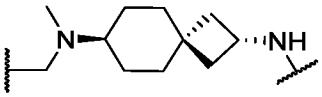
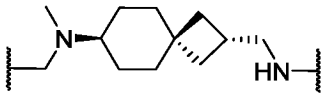
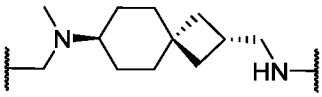
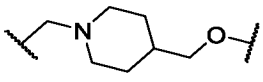
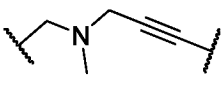
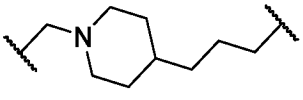
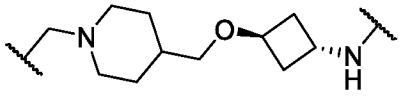
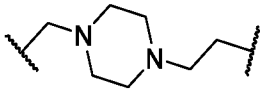
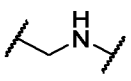
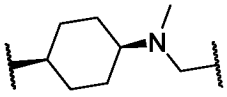
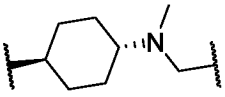
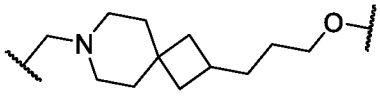
(529),  (530),  (531),

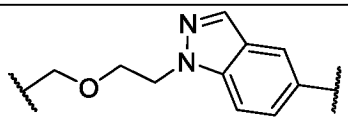
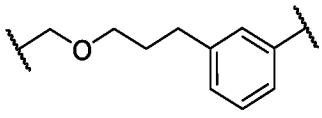
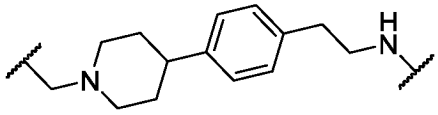
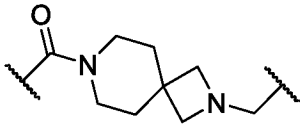
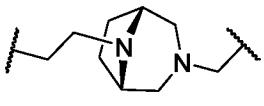
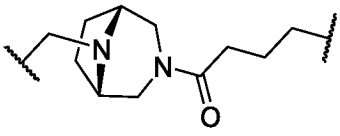
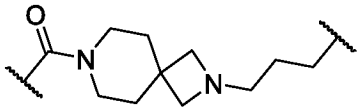
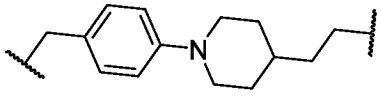
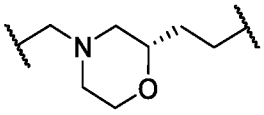
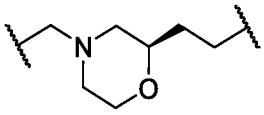
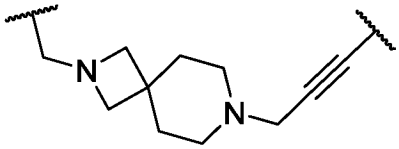
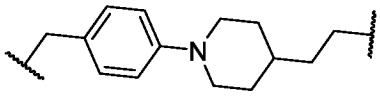
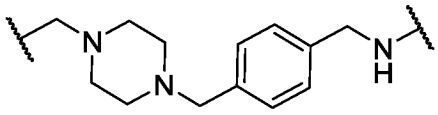
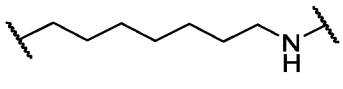
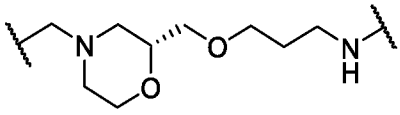
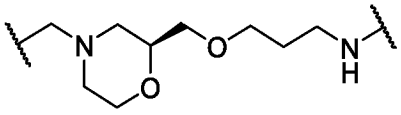
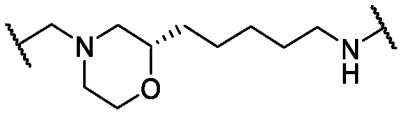
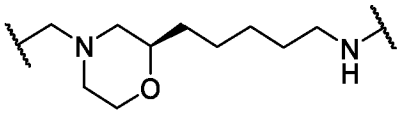
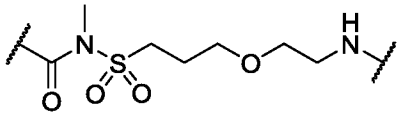
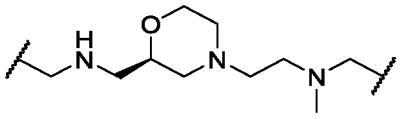
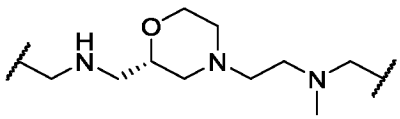
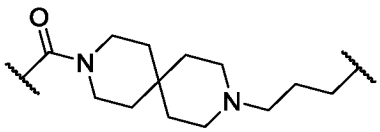
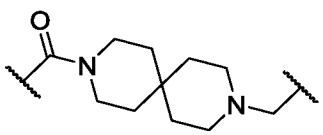
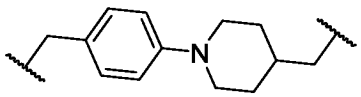
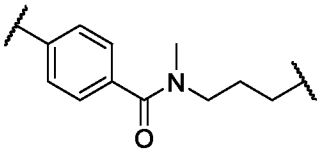
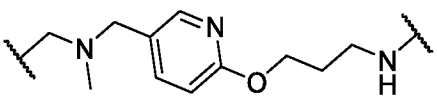
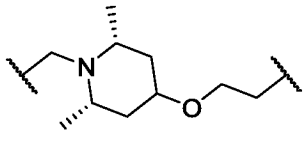
 (532),  (533), 

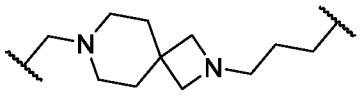
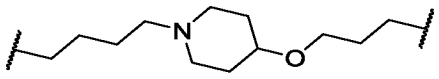
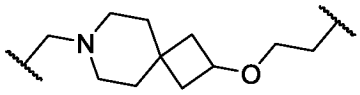
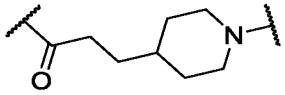
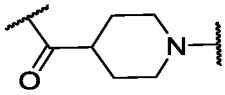
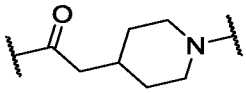
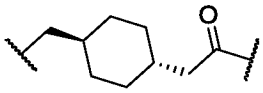
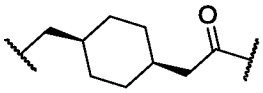
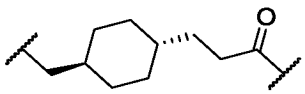
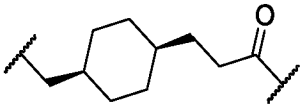
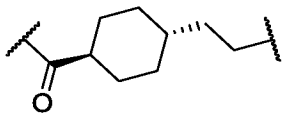
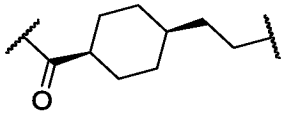
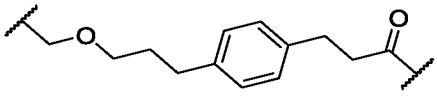
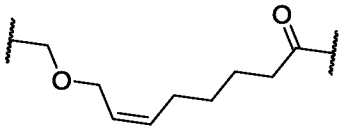
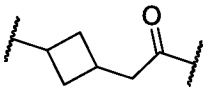
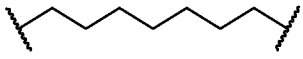
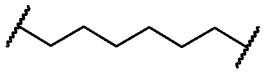
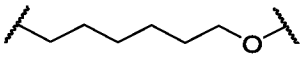
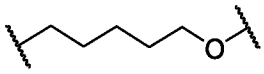
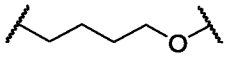
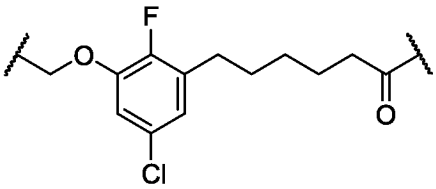
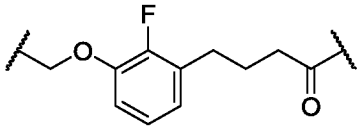
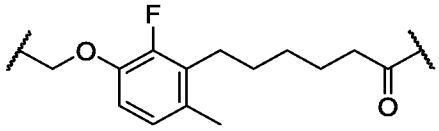
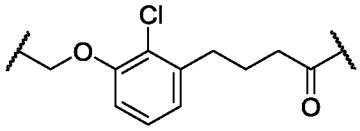
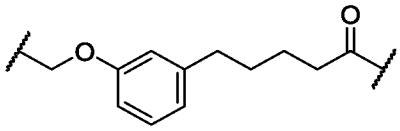
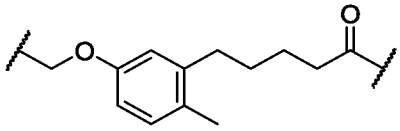
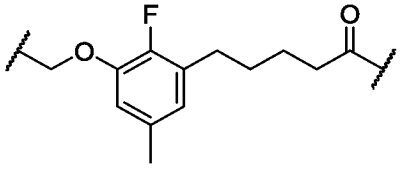
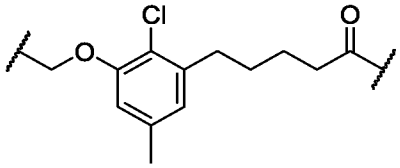
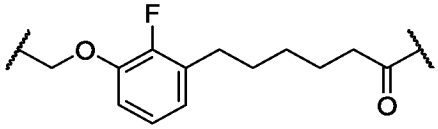
(534),  (535),  (536), 

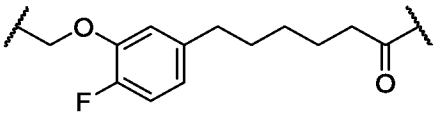
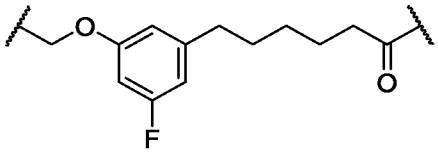
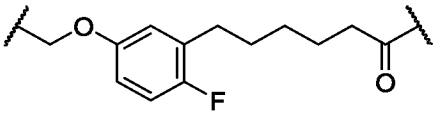
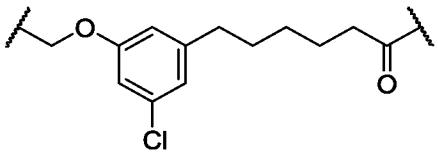
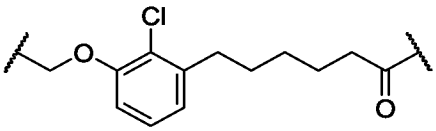
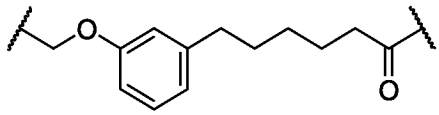
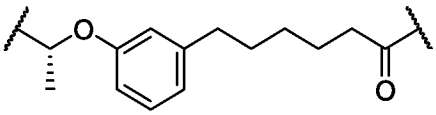
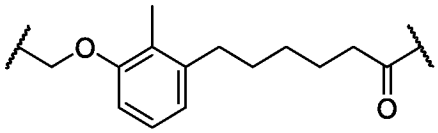
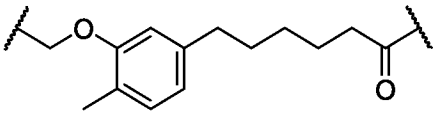
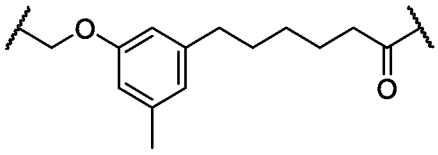
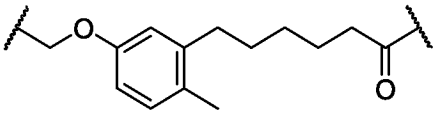
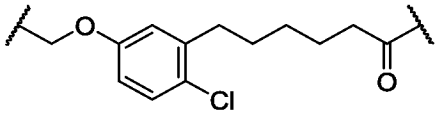
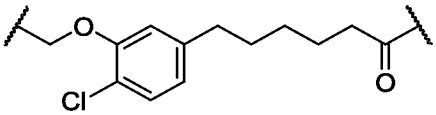
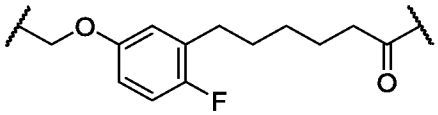
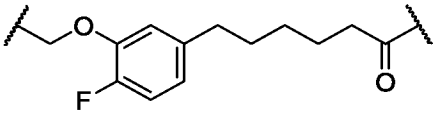
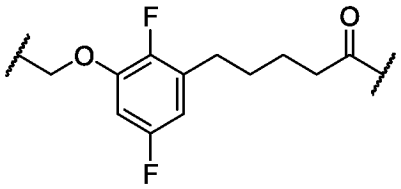
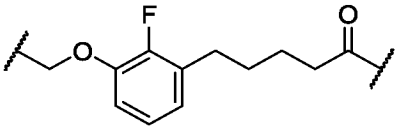
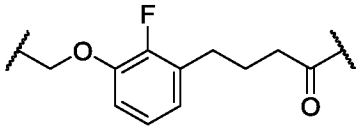
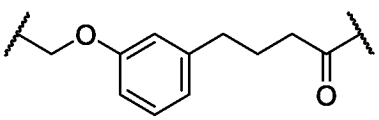
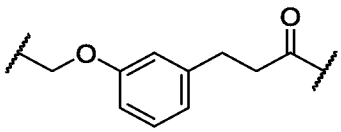
(537),  (538),  (539),

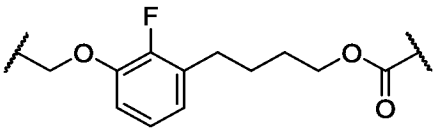
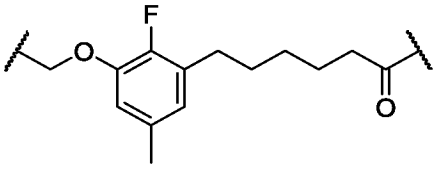
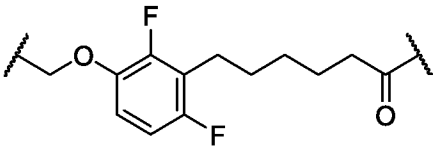
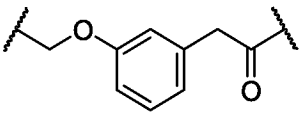
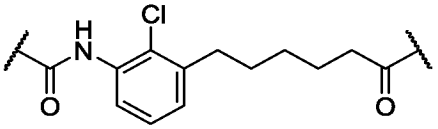
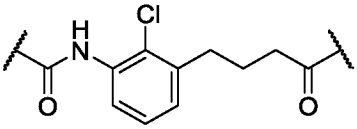
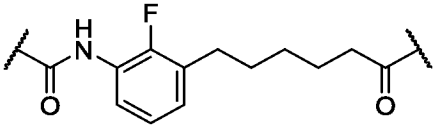
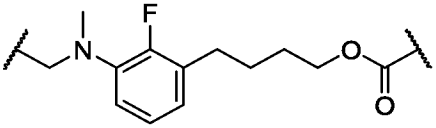
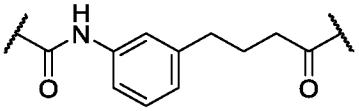
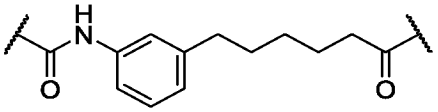
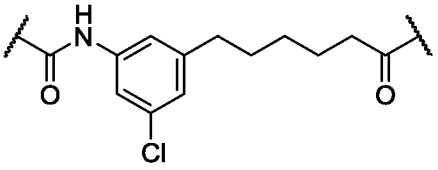
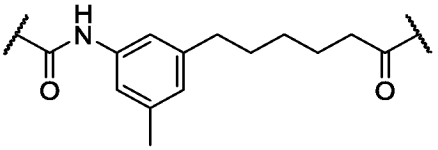
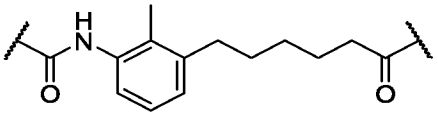
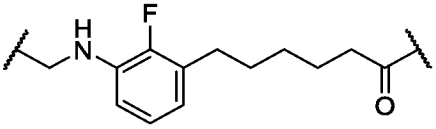
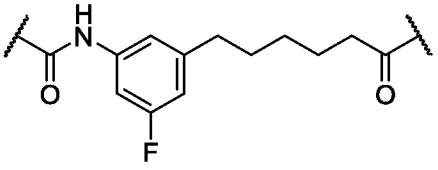
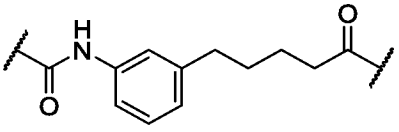
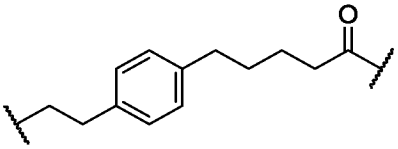
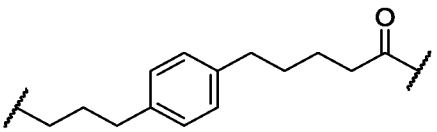
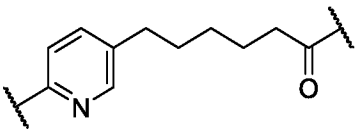
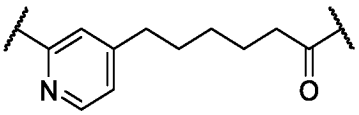
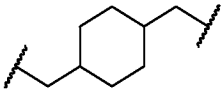

(540),

(541),

(542),

(543),

(544),

(545),

(546),

(547),

(548),

(549),

(550),

(551),

(552),

(553),

(554),

(555),

(556),

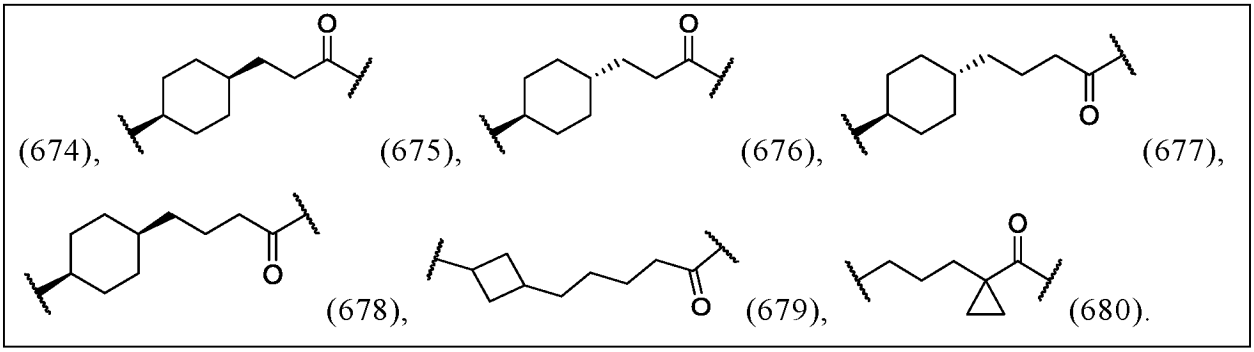
(557),

(558),

(559),

(560),

(561),

(562),

(563),

(564),

(565),

(566),

(567),

(568),

(569),

(570),

(571),

(572),

(573),

(574),

(575),

(576),

(577),


(578),

(579),

(580),

(581),

(582),

(583),

(584),

(585),

(586),

(587),

(588),

(589),

(590),

(591),

(592),

(593),

(594),

(595),

(596),

(597),

(598),

(599),

(600),

(601),

(602),

(603),

(604),


(605),

(606),

(607),

(608),

(609),

(610),

(611),

(612),

(613),

(614),

(615),

(616),

(617),

(618),

(619),

(620),

(621),

(622),

(623),

(624),

(625),

(626),

(627),

(628),

(629),

(630),

(631),

(632),

(633),


(634),

(635),

(636),

(637),

(638),

(639),

(640),

(641),

(642),

(643),

(644),

(645),

(646),

(647),

(648),

(649),

(650),

(651),

(652),

(653),

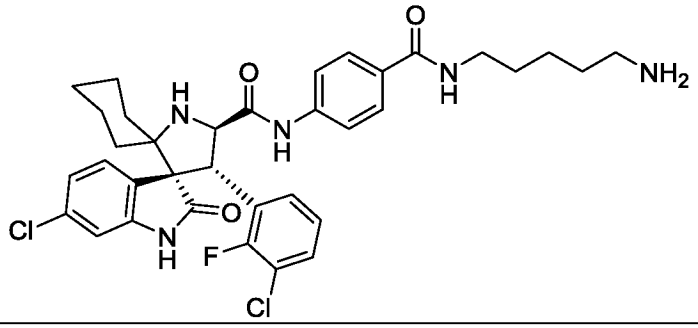
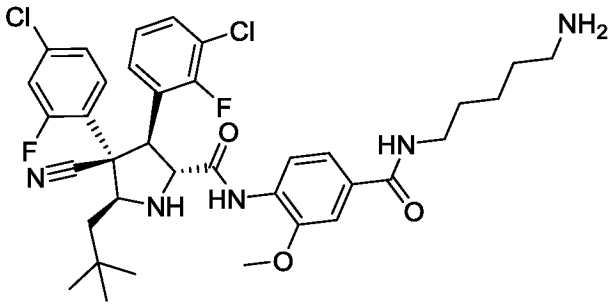
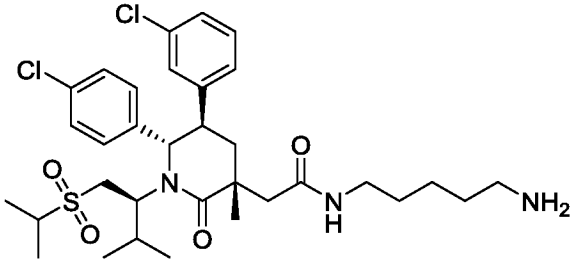

(654),

(655),

(656),

(657),

(658),

(659),

(660),

(661),

(662),

(663),

(664),

(665),

(666),

(667),

(668),

(669),

(670),

(671),

(672),

(673),


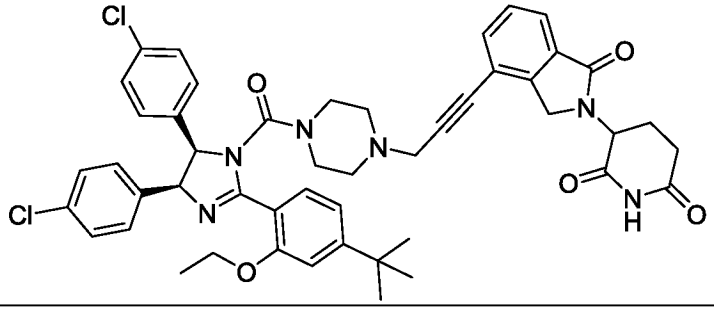
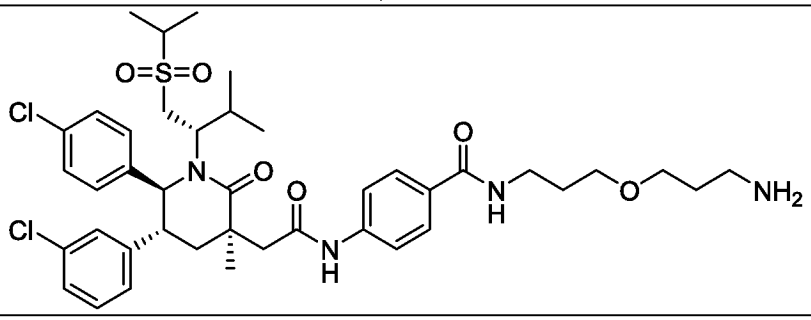
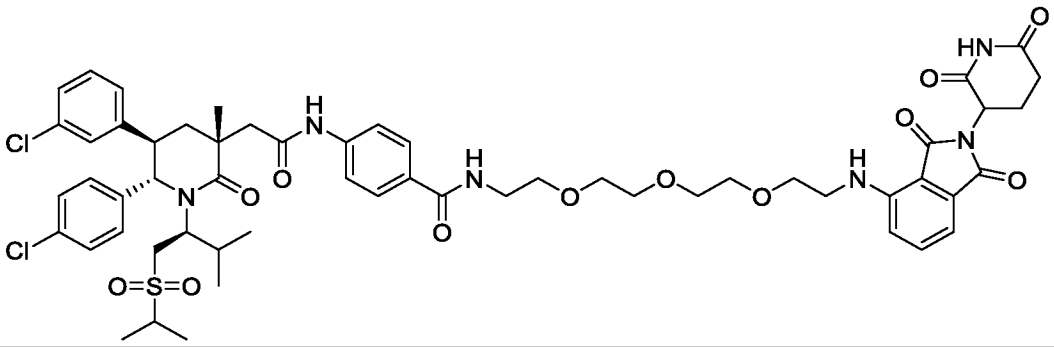
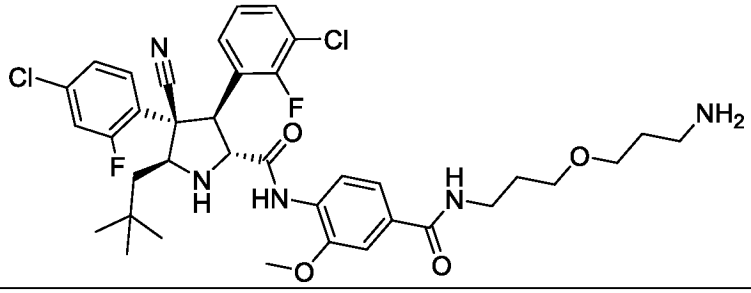
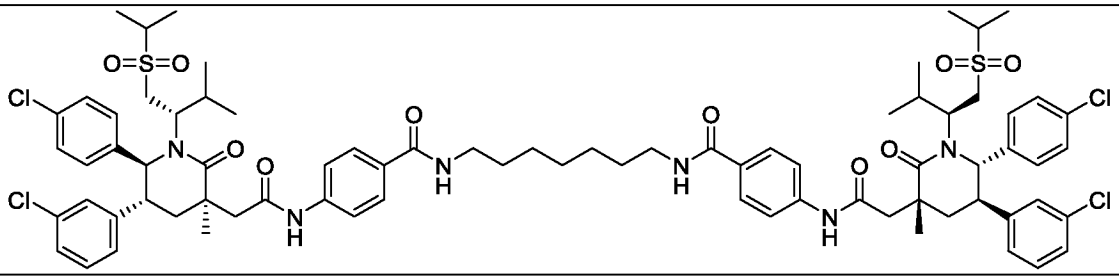


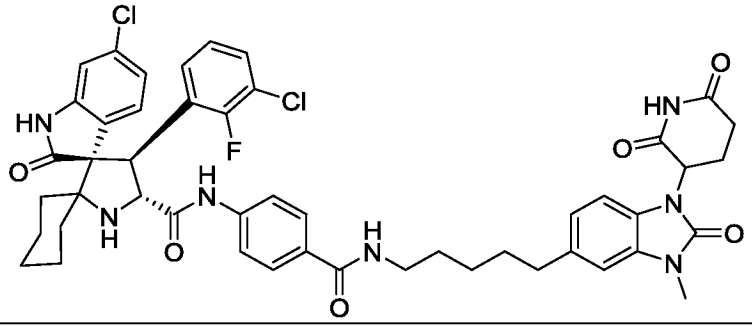
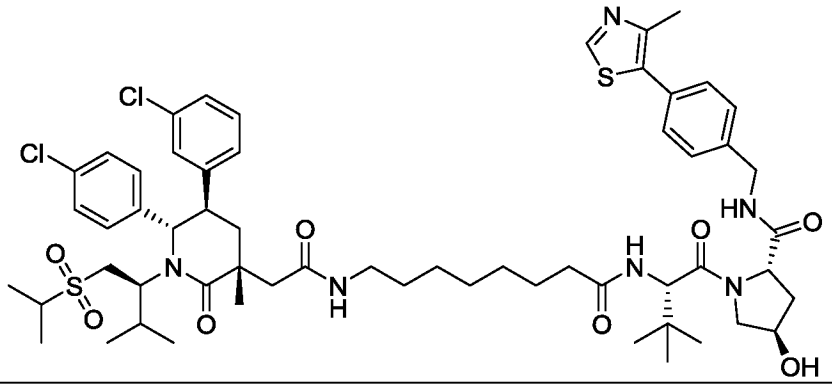
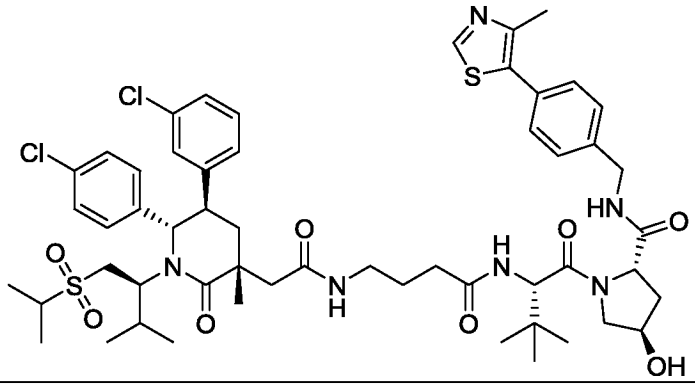
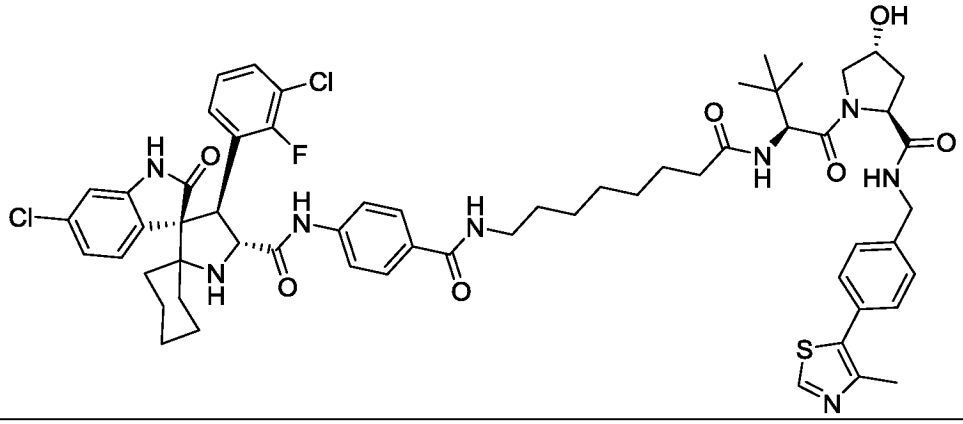
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, содержащему связывающий MDM2 фрагмент, описанный и раскрытый в настоящем изобретении, LBM указанный в приведенной выше Таблице A, и мостик указанный в приведенной выше Таблице B, или к его фармацевтически приемлемой соли.

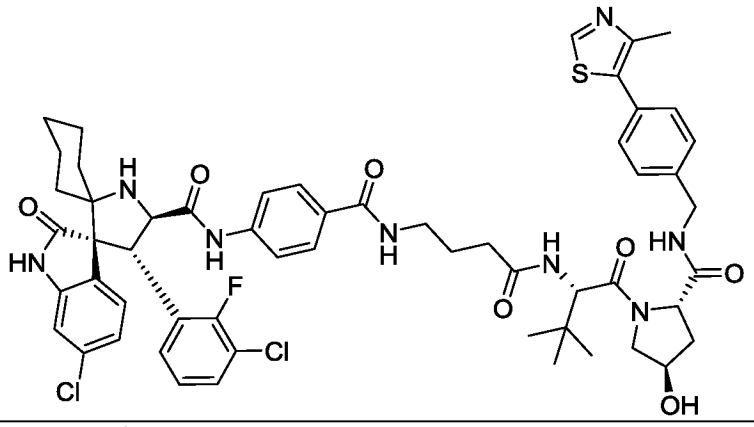
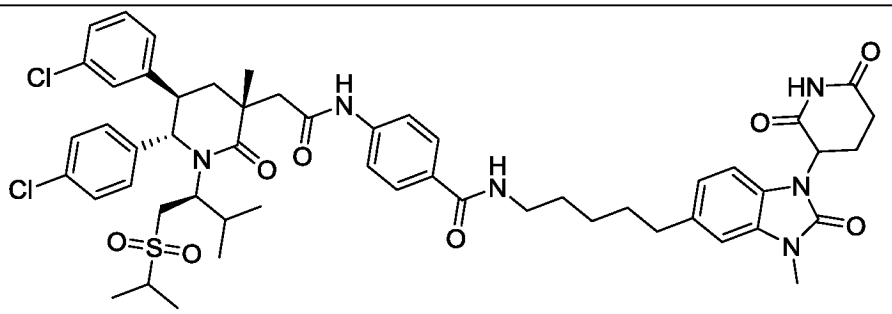
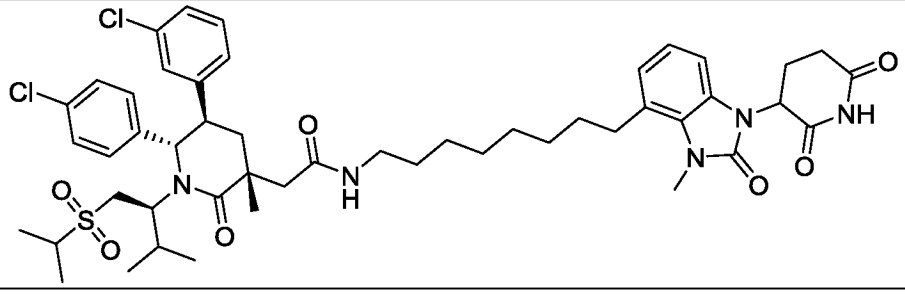
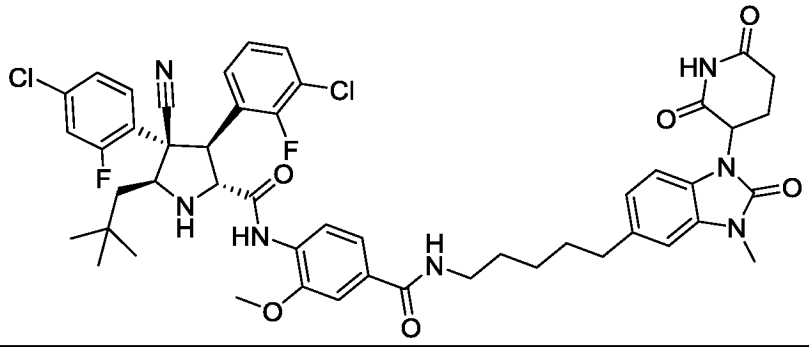
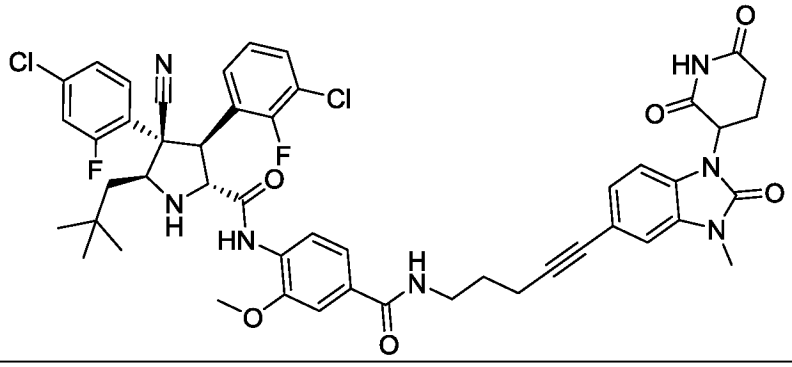
Типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, указаны в приведенной ниже в Таблице 1.

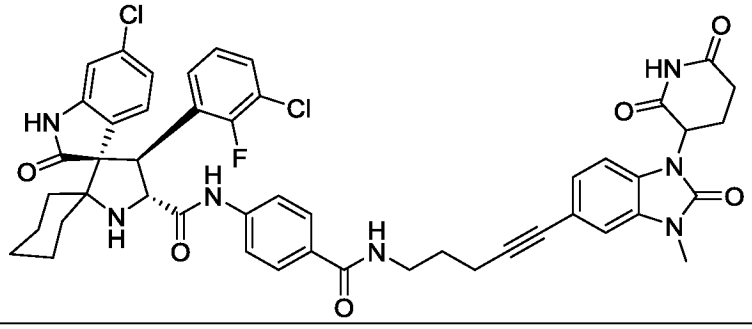
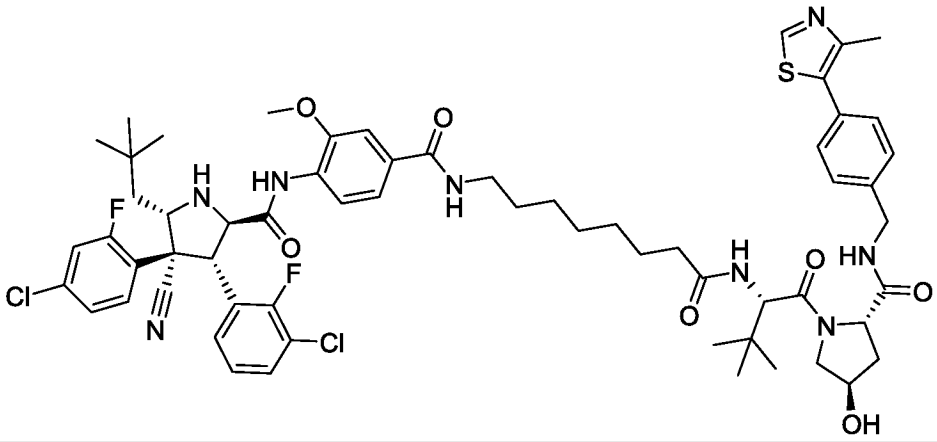
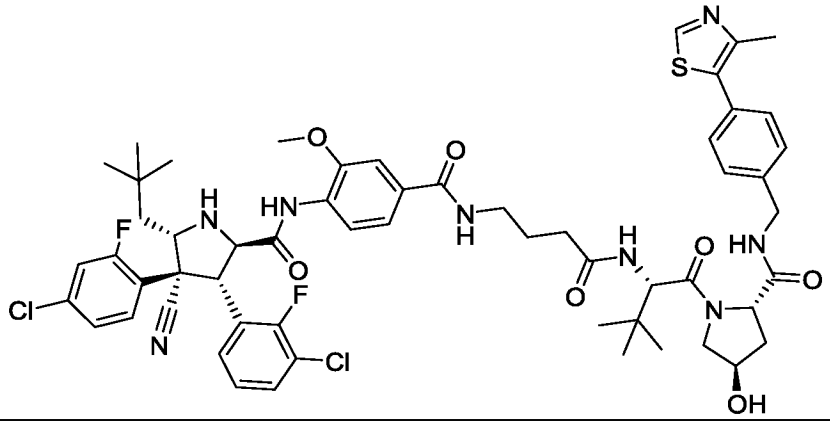
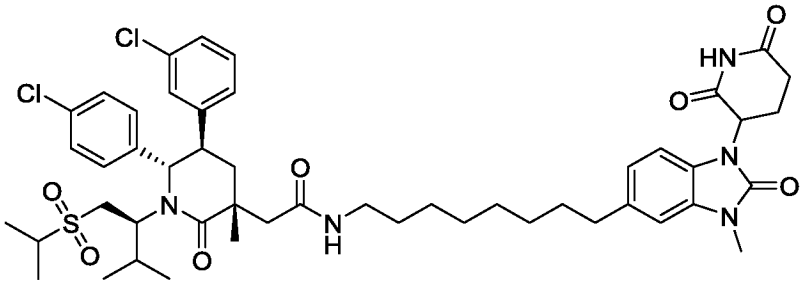
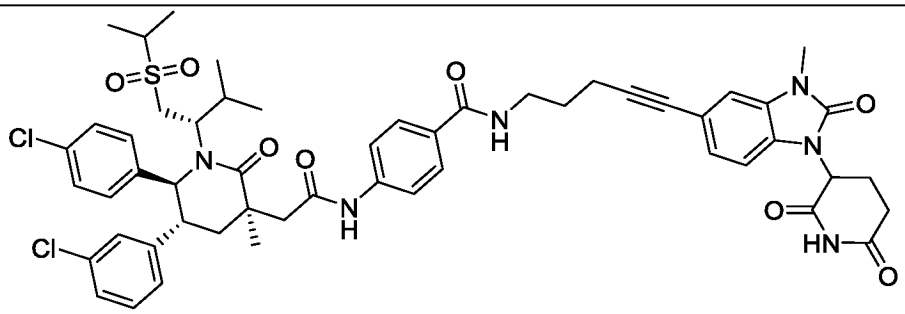
Таблица 1. Типичные соединения

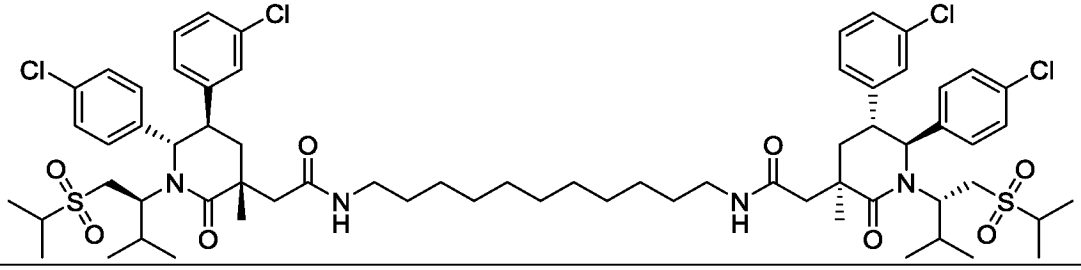
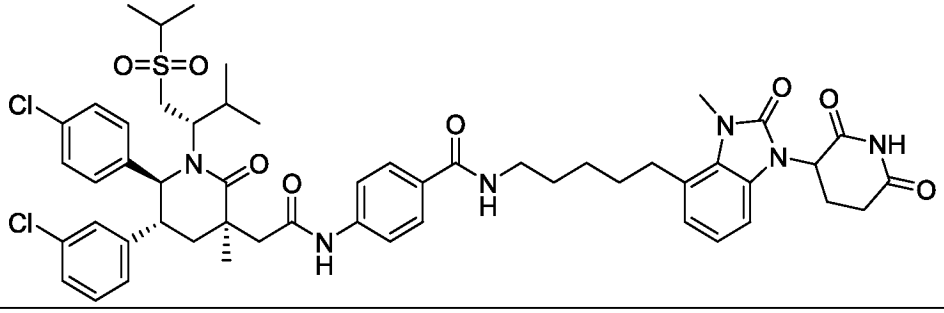
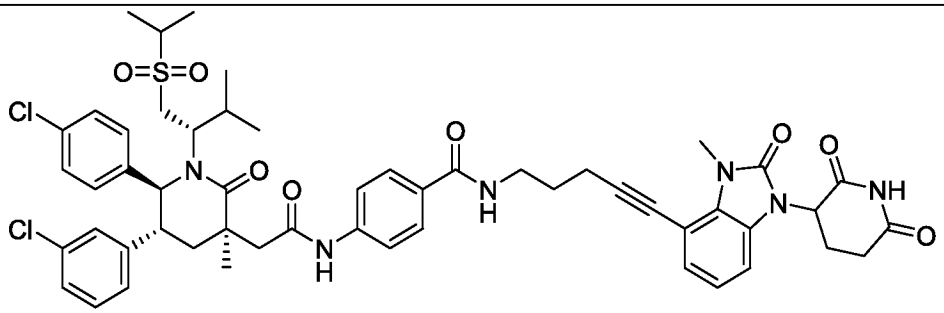
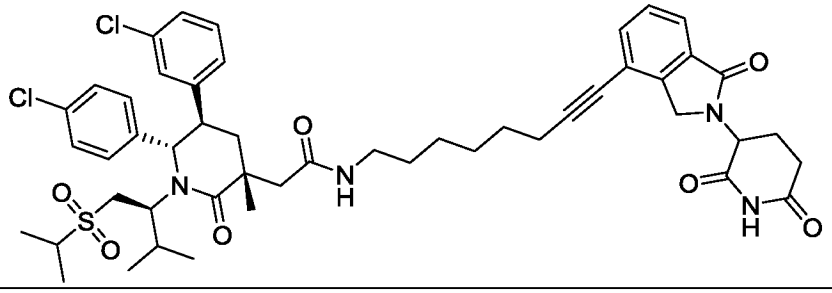
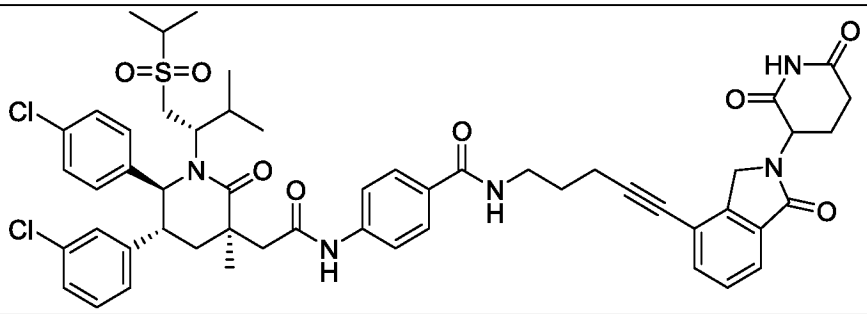
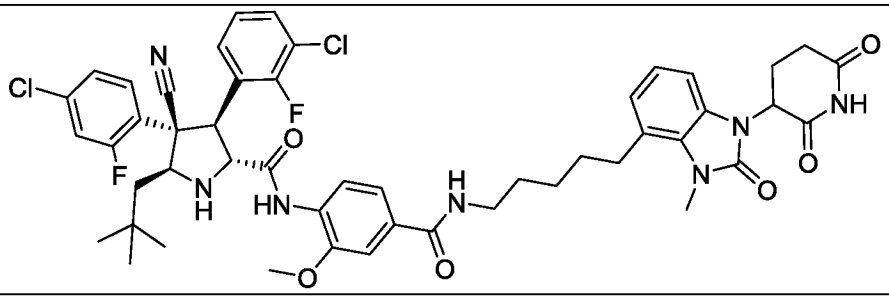
I-№	Структура
I-1	
I-2	
I-3	

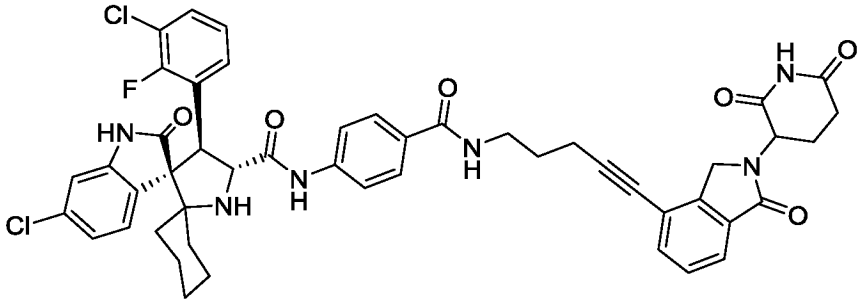
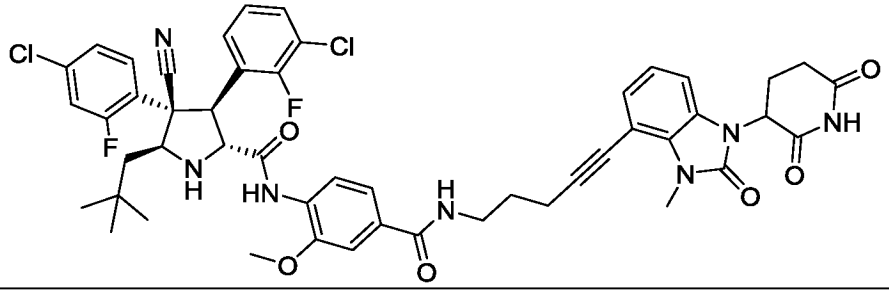
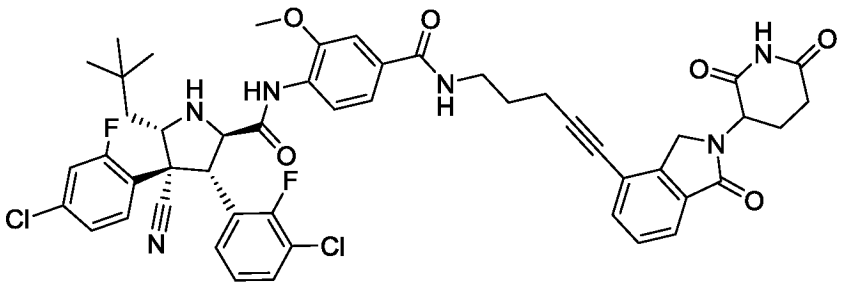
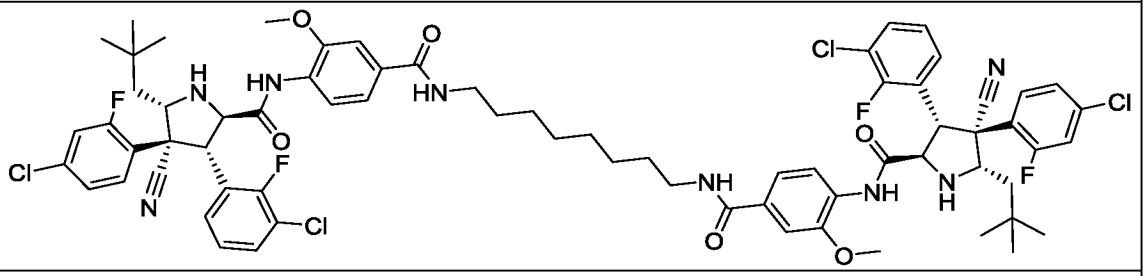
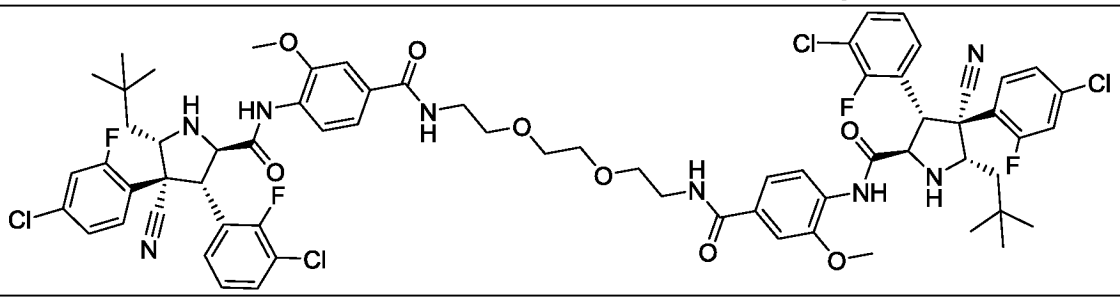
I-№	Структура
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

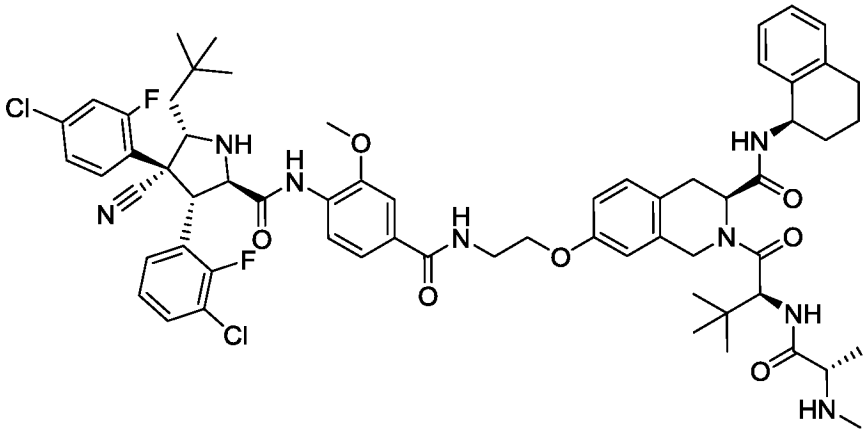
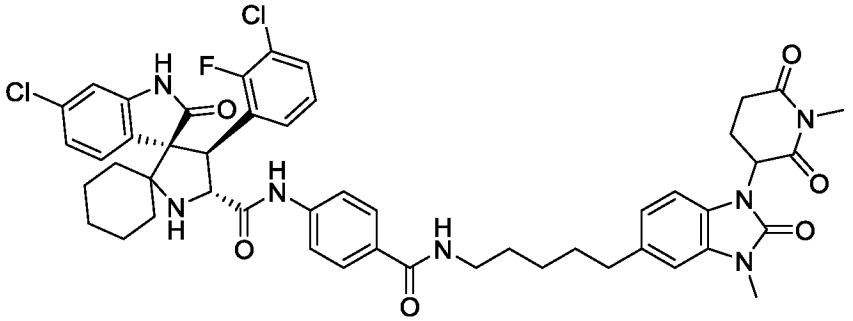
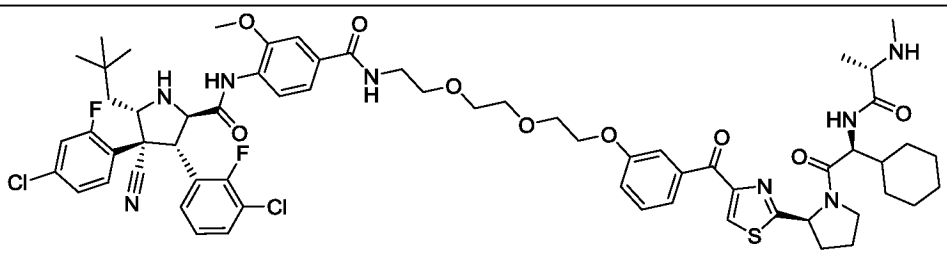
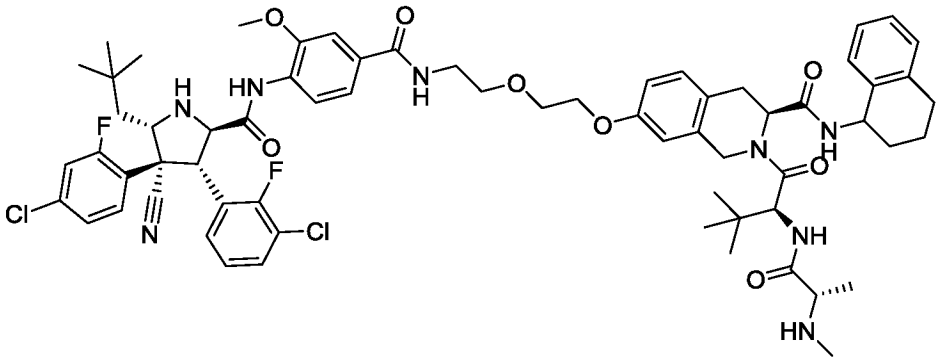
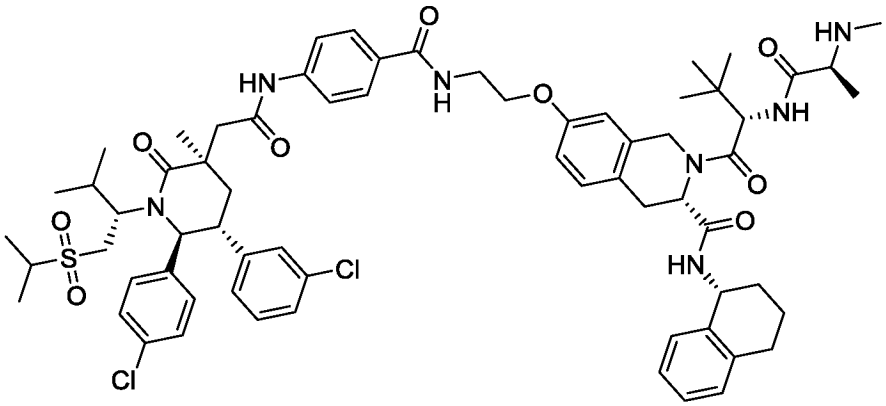
I-№	Структура
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

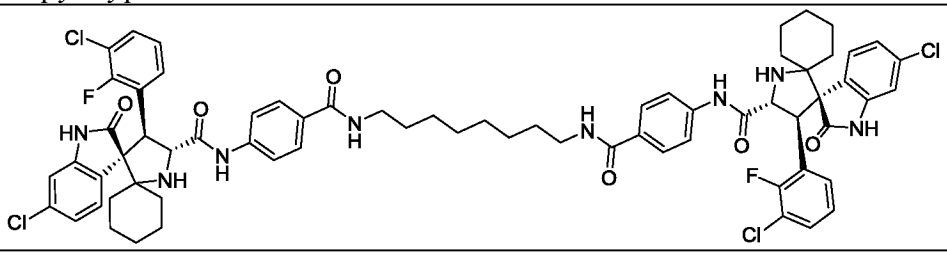
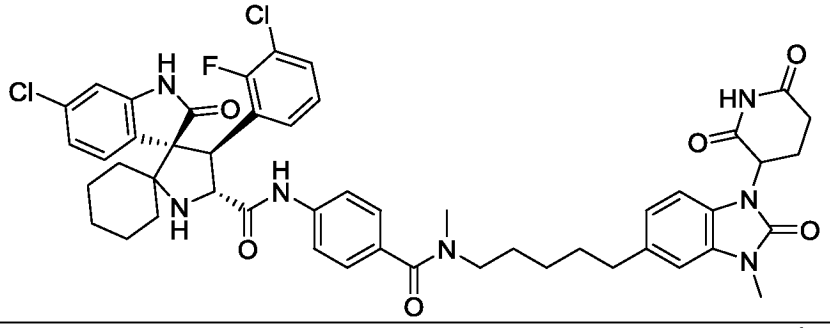
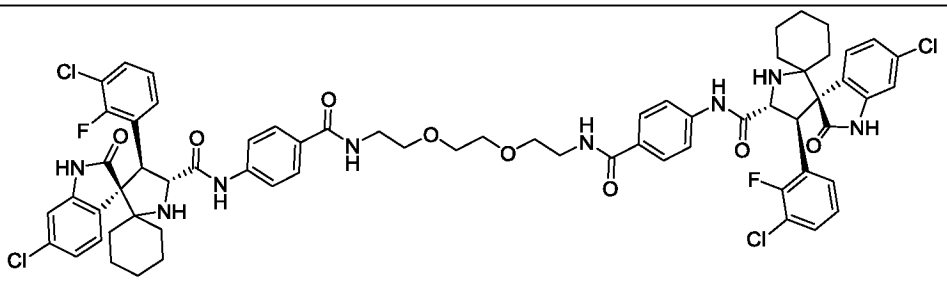
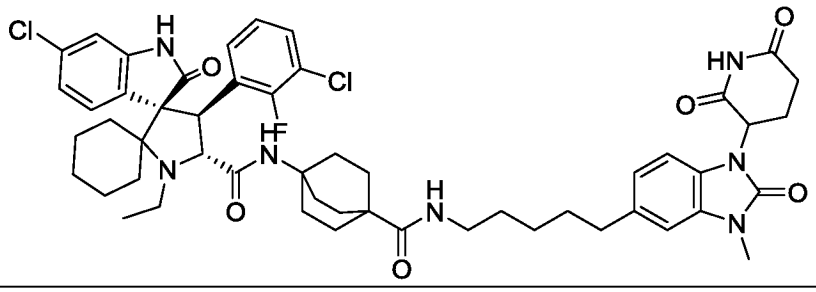
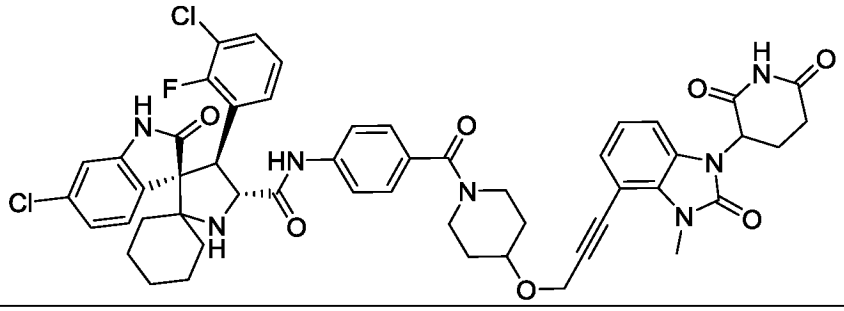
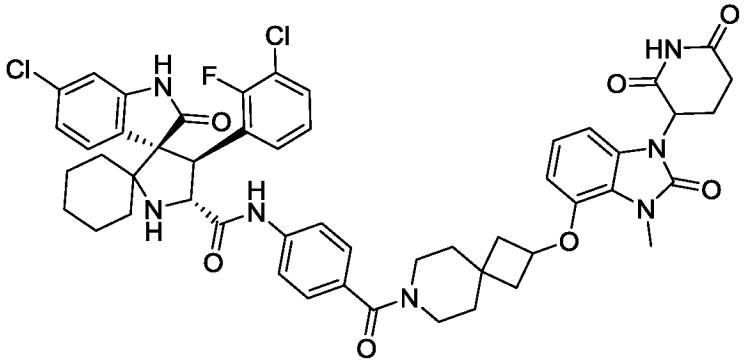
I-№	Структура
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

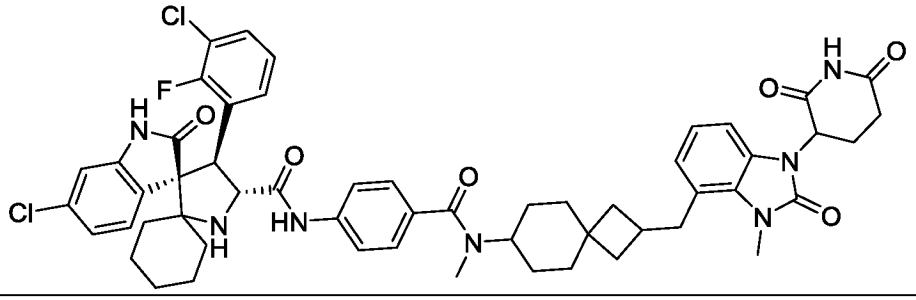
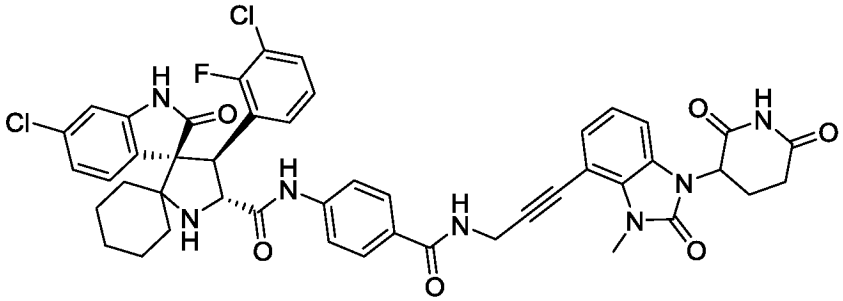
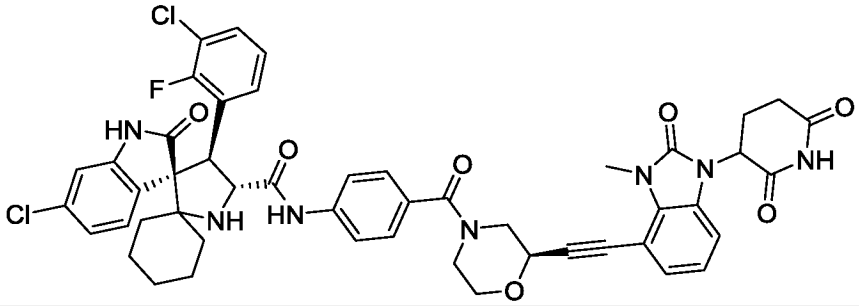
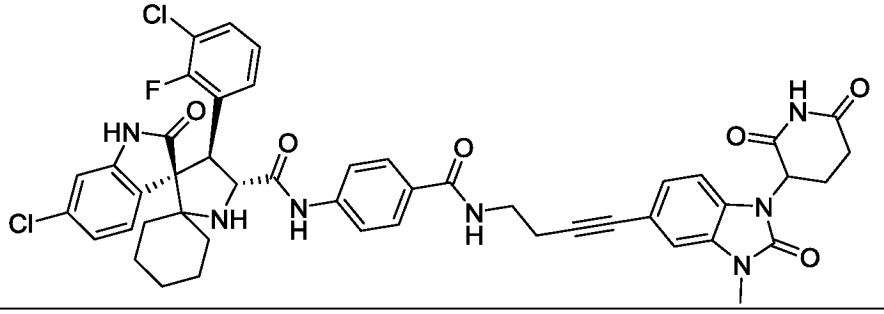
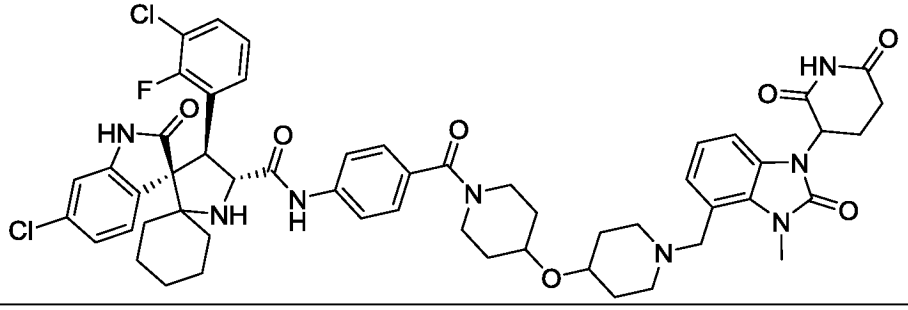
I-№	Структура
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

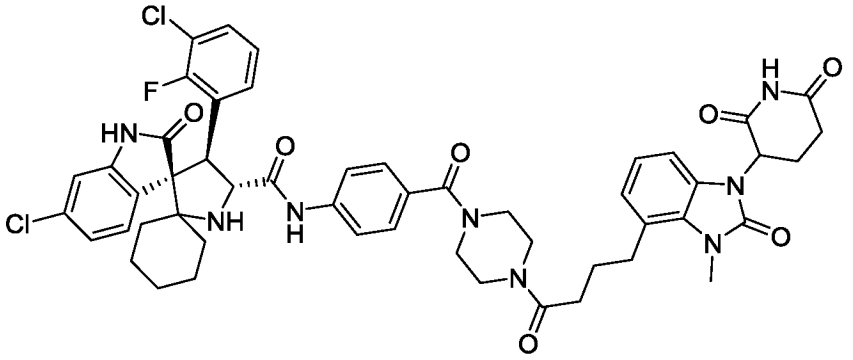
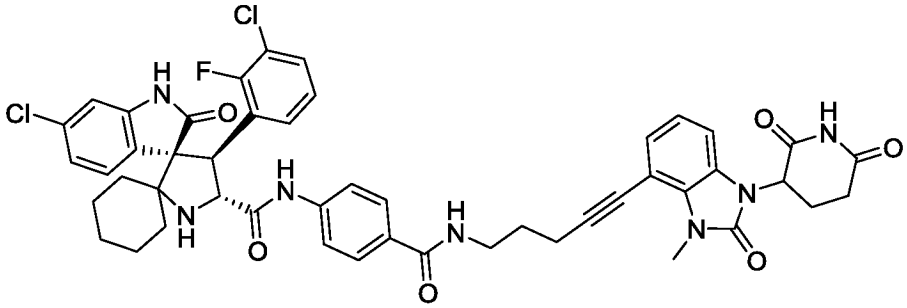
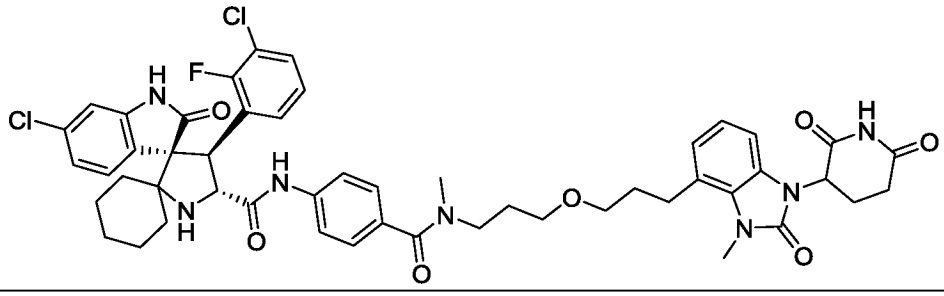
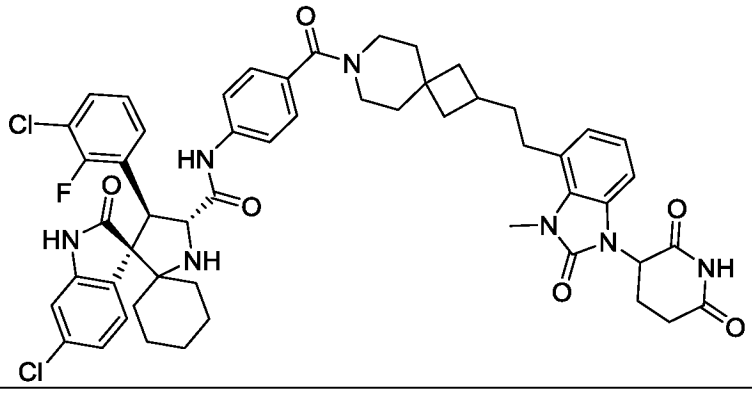
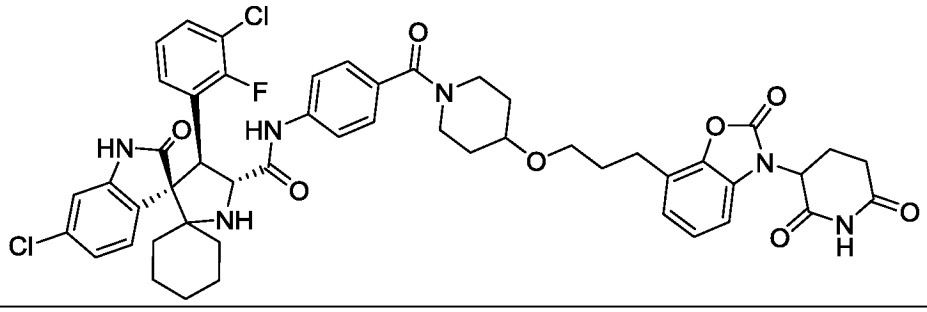
I-№	Структура
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

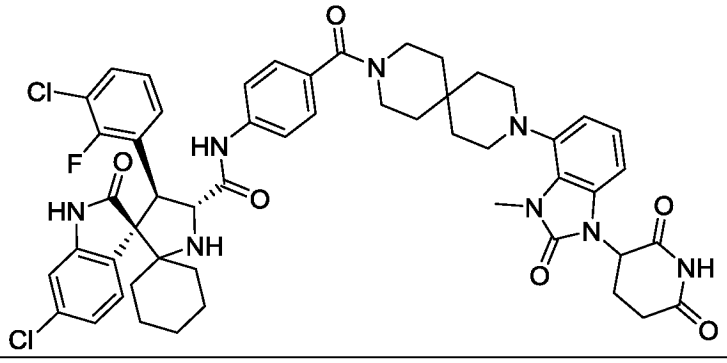
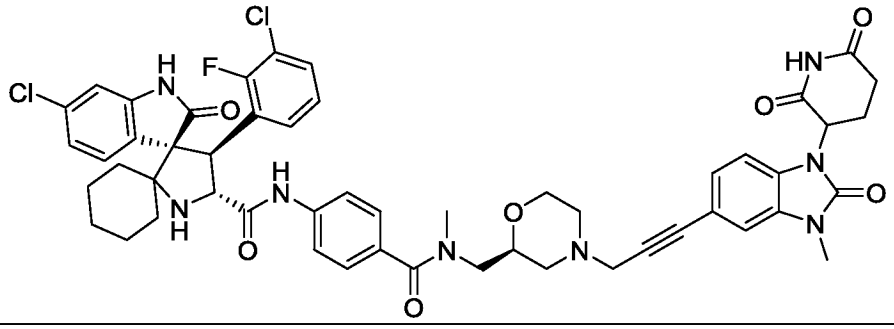
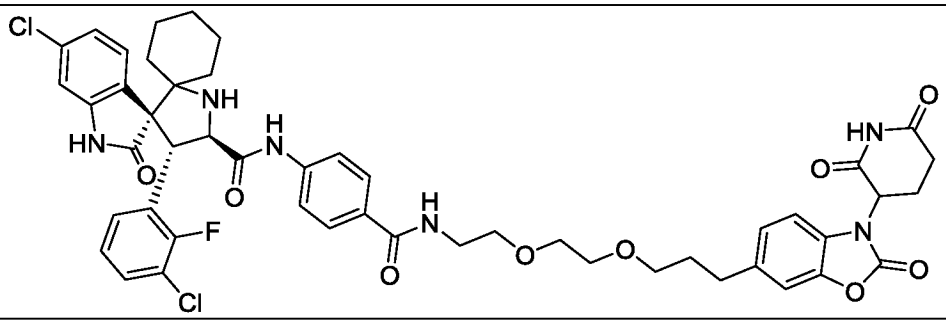
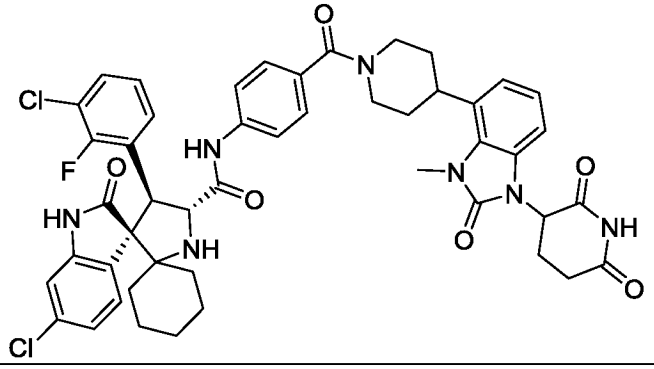
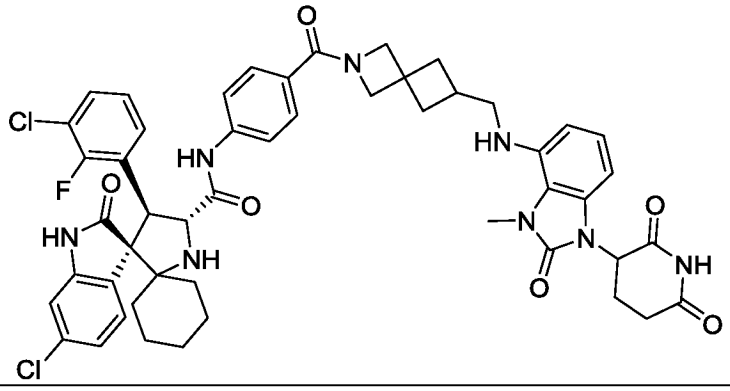
I-№	Структура
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

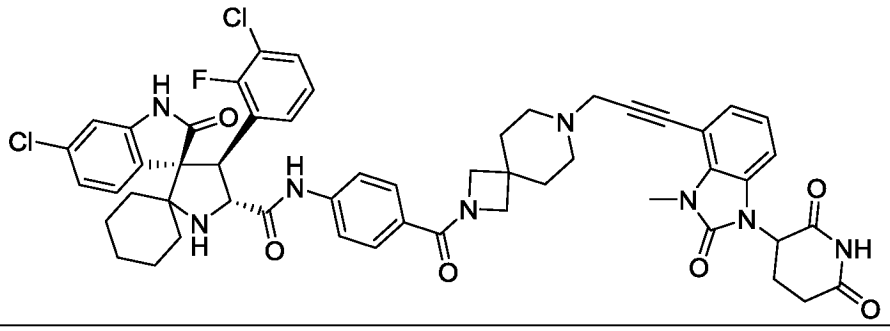
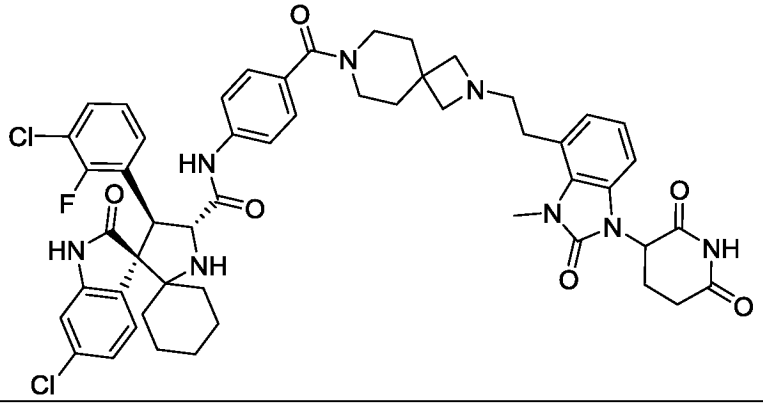
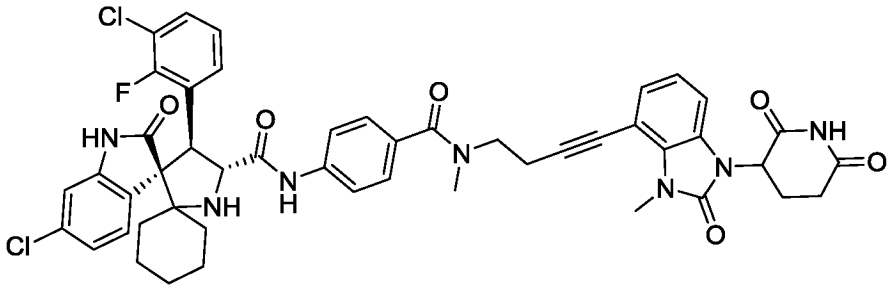
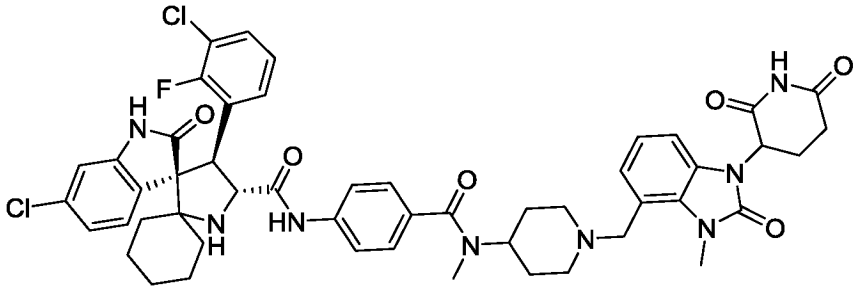
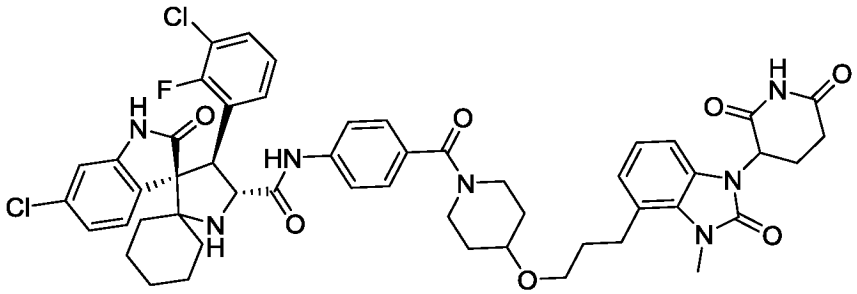
I-№	Структура
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

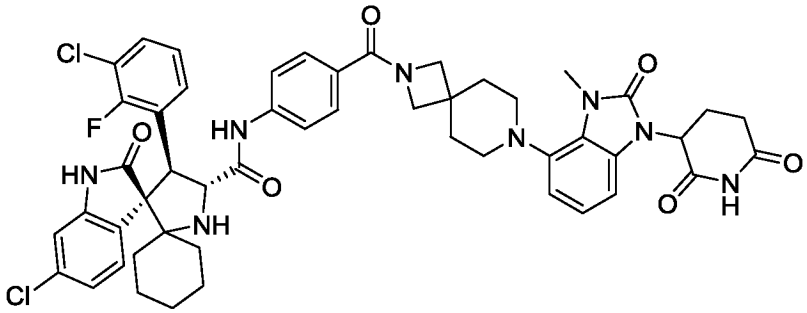
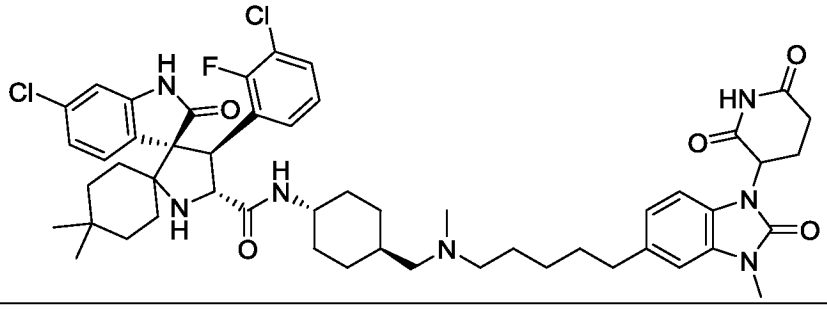
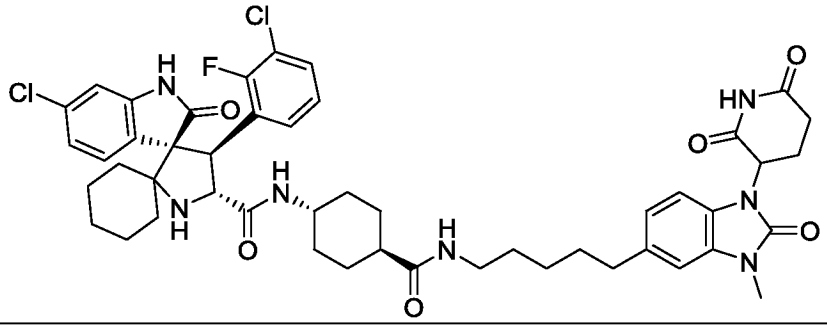
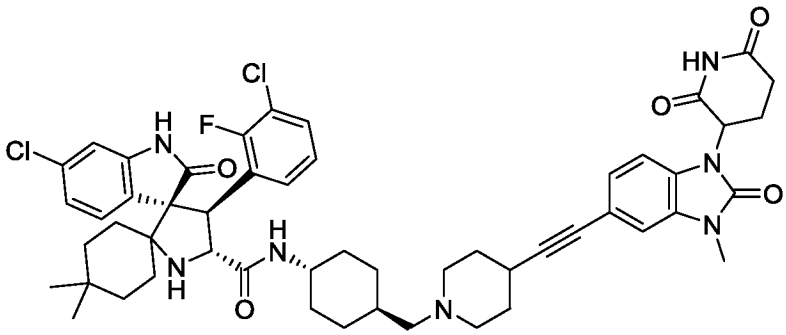
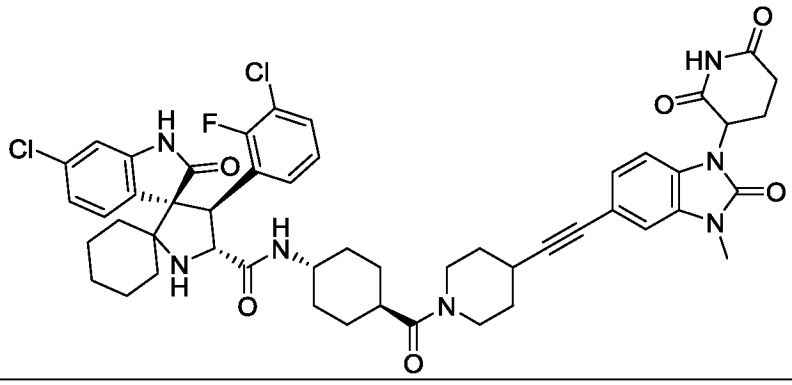
I-№	Структура
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

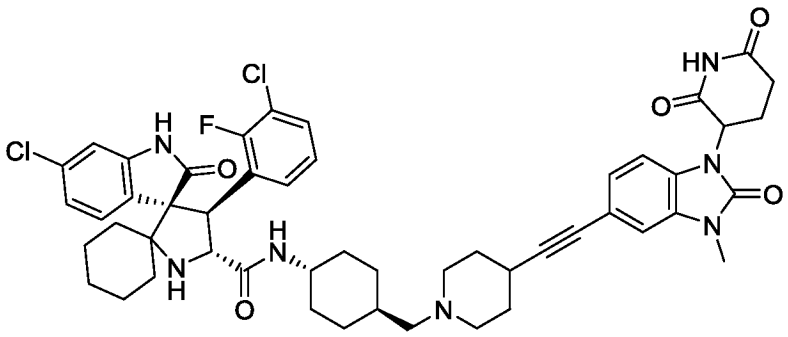
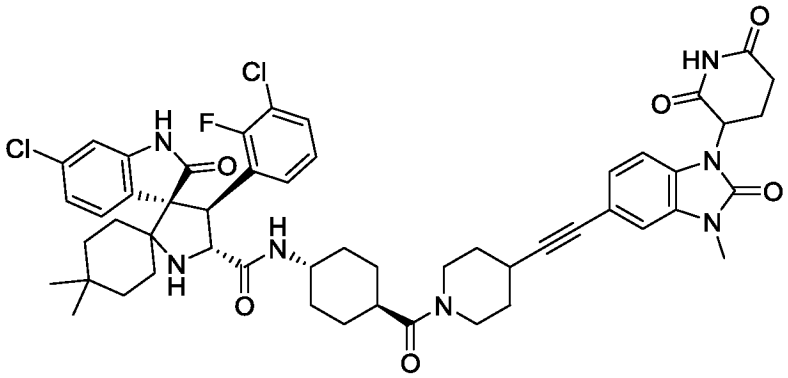
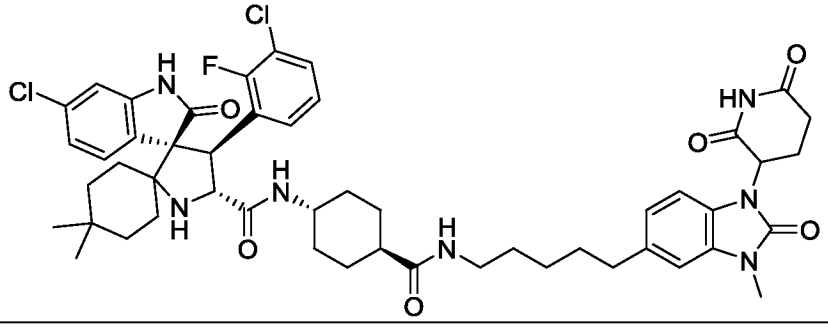
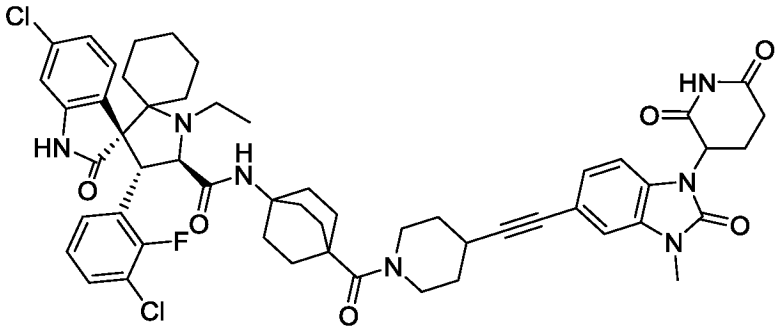
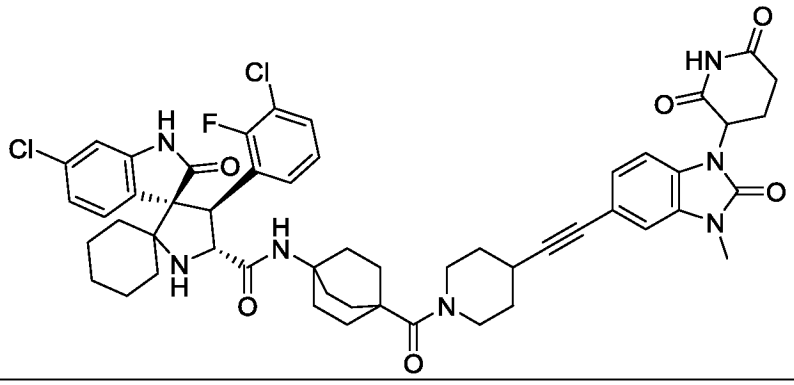
I-№	Структура
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

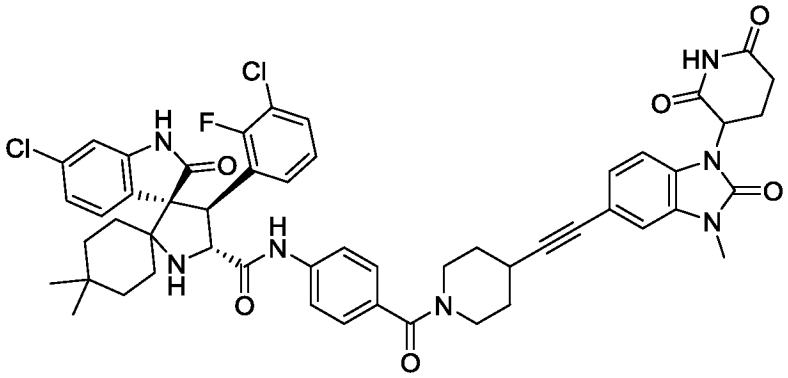
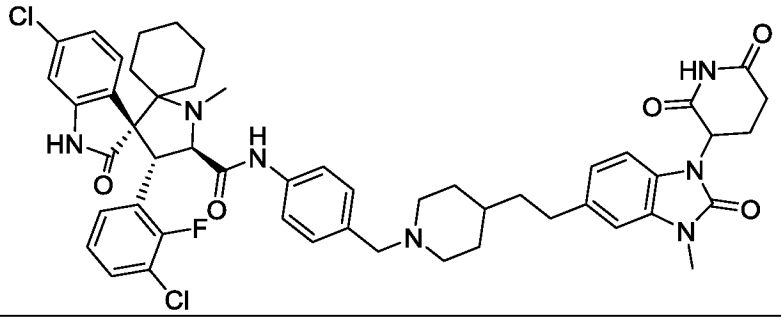
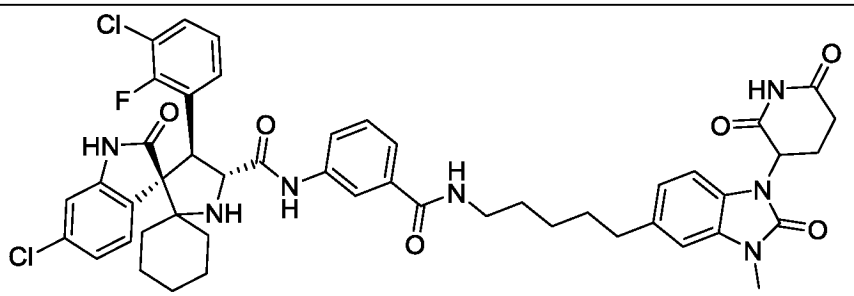
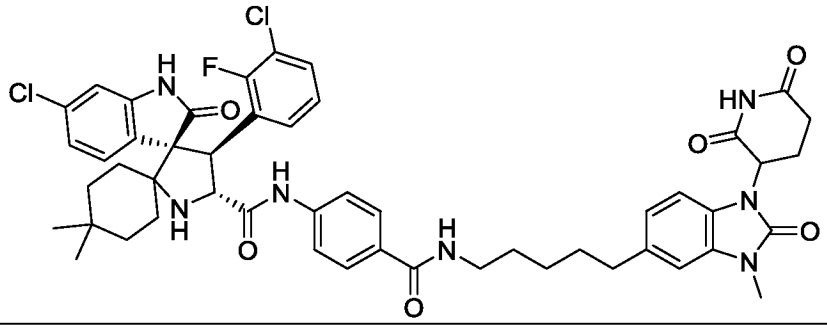
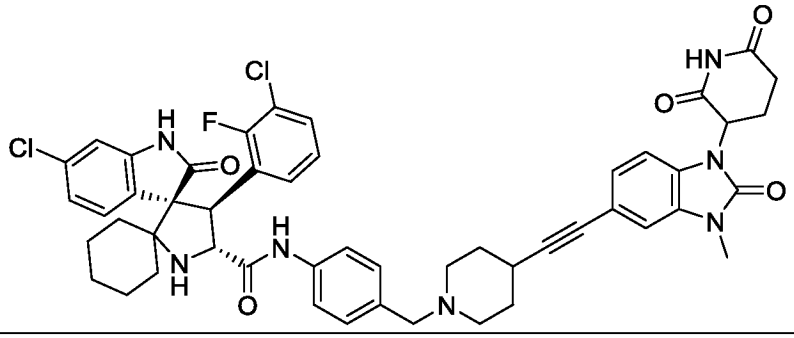
I-№	Структура
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

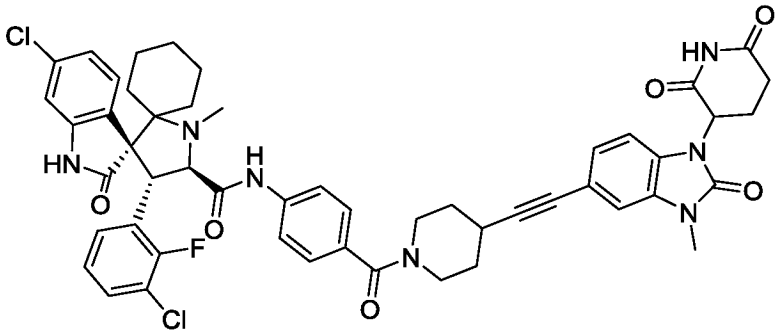
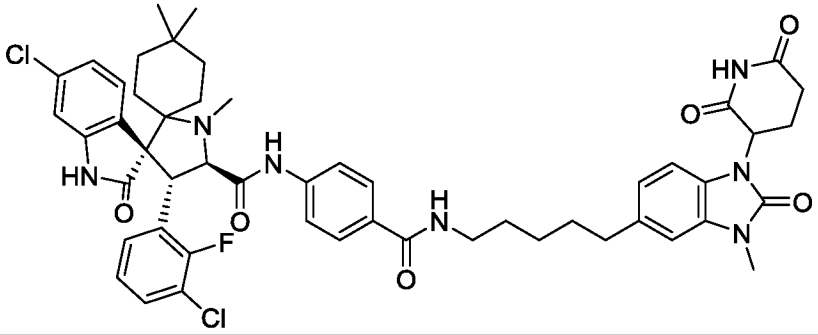
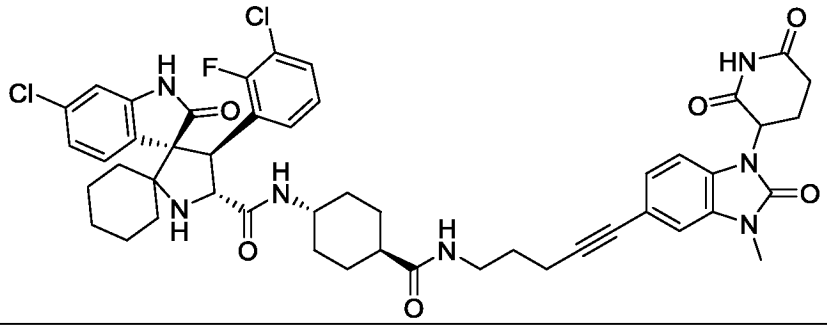
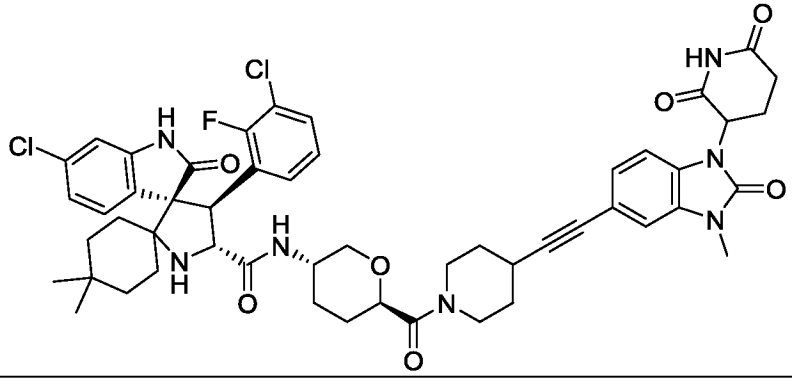
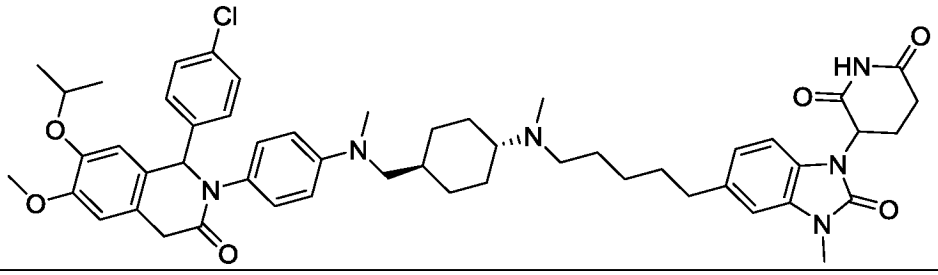
I-№	Структура
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

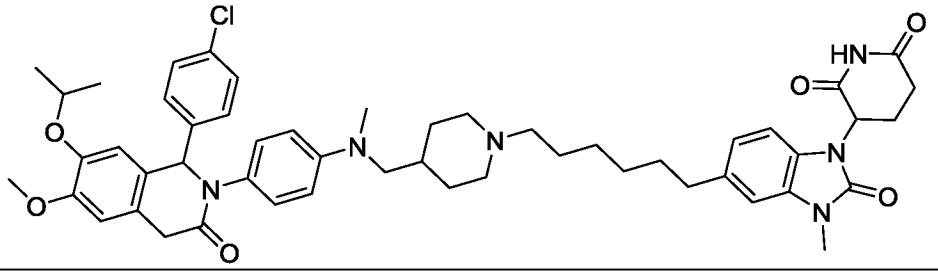
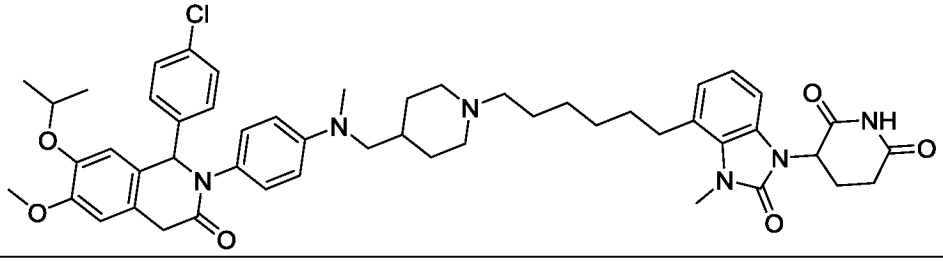
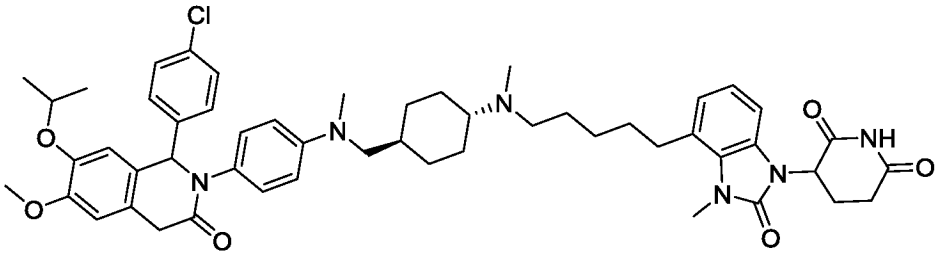
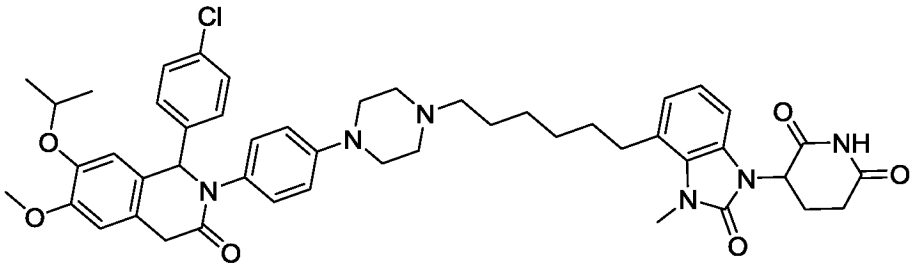
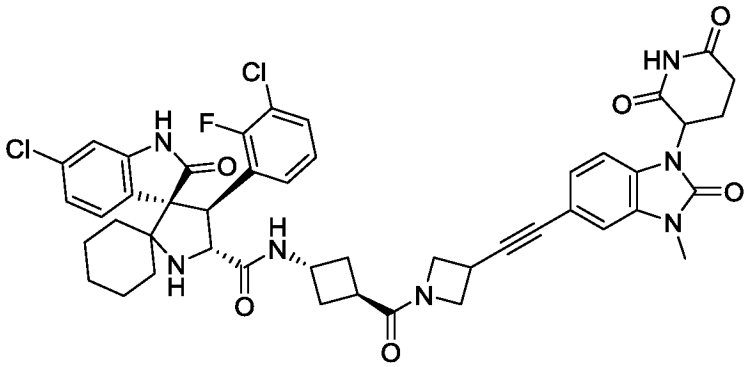
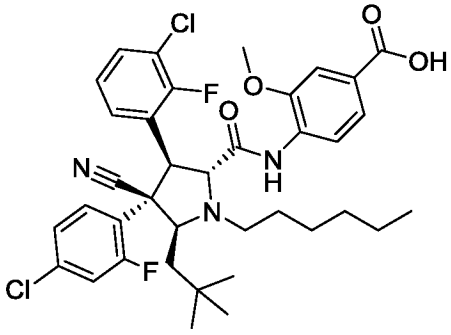
I-№	Структура
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	

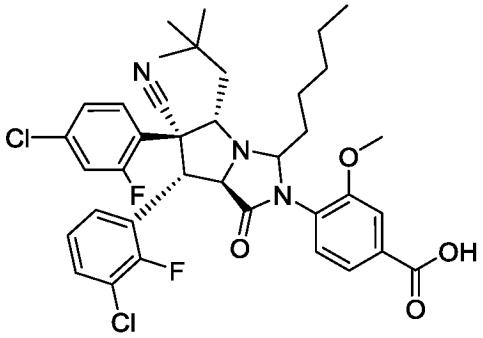
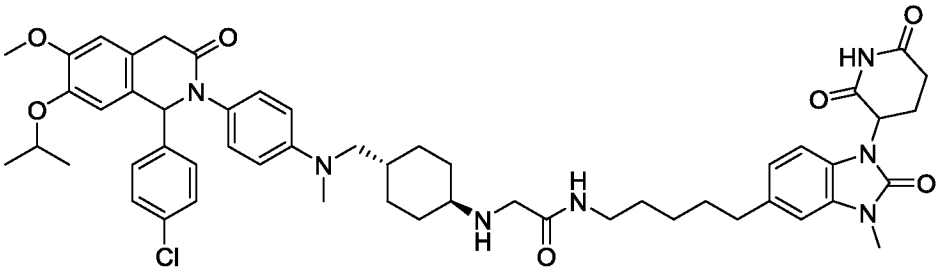
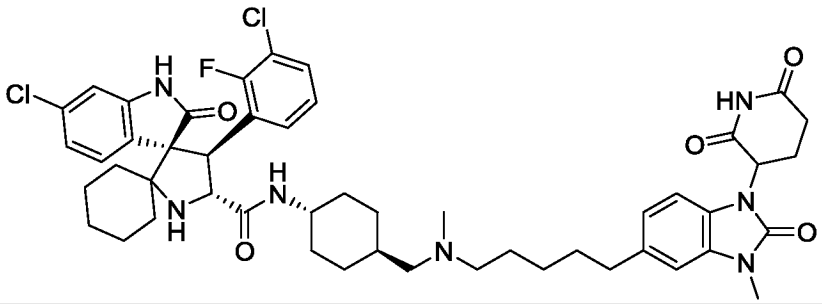
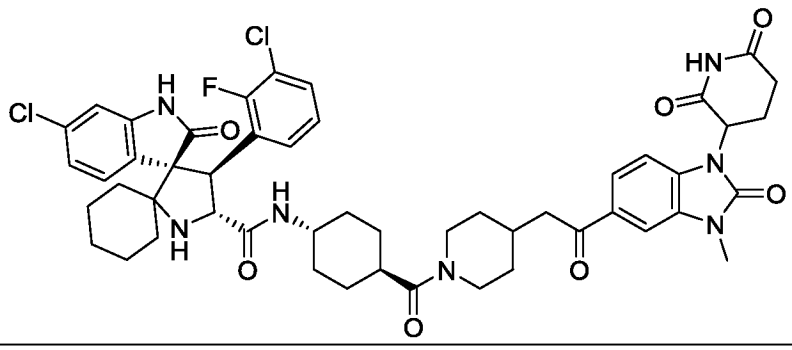
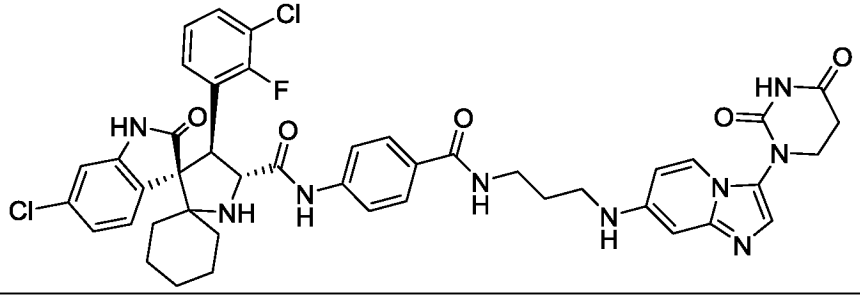
I-№	Структура
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

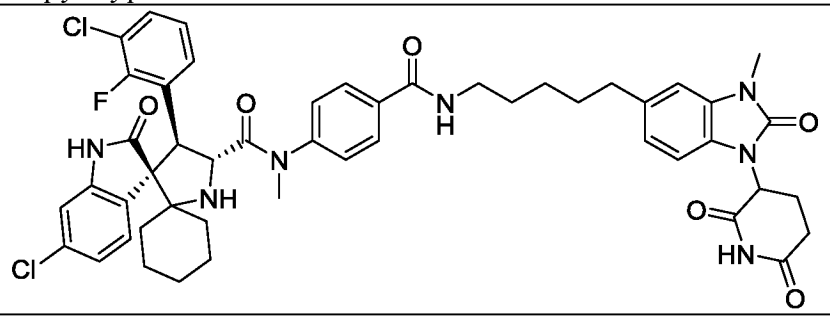
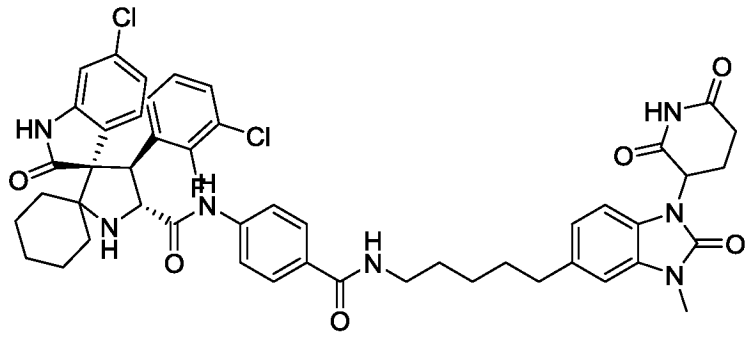
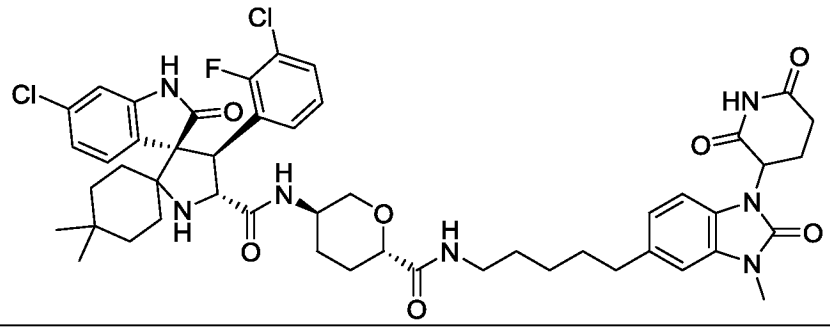
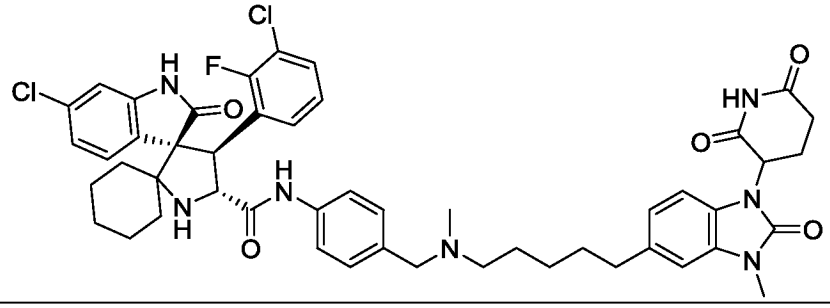
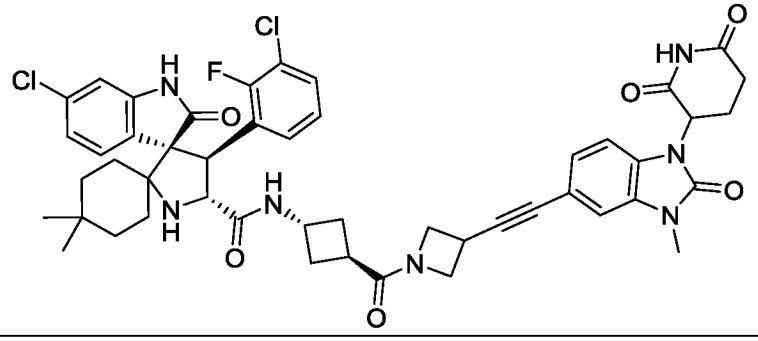
I-№	Структура
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-75	

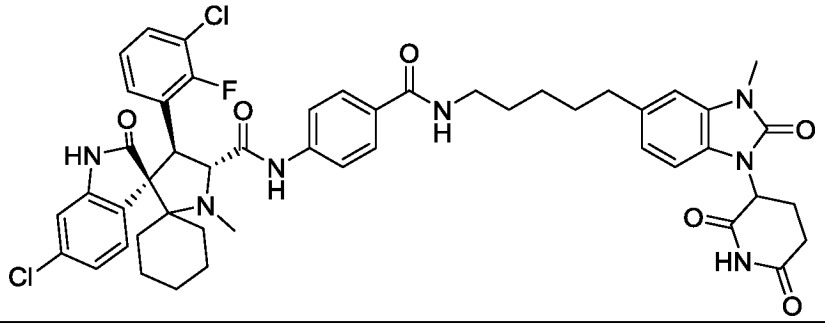
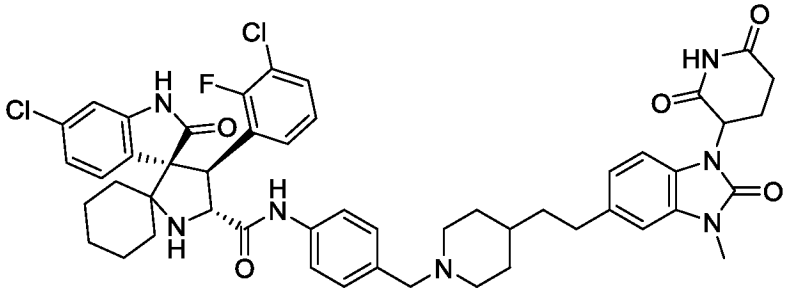
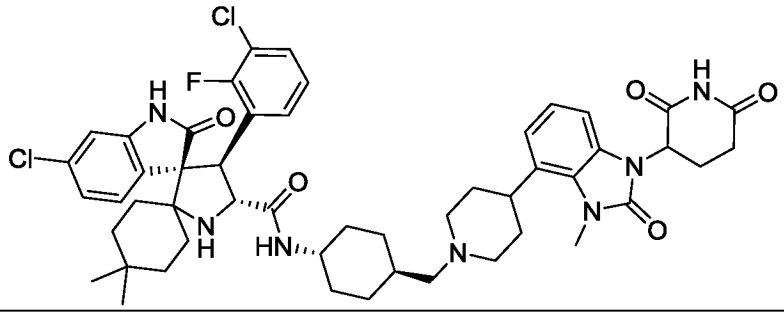
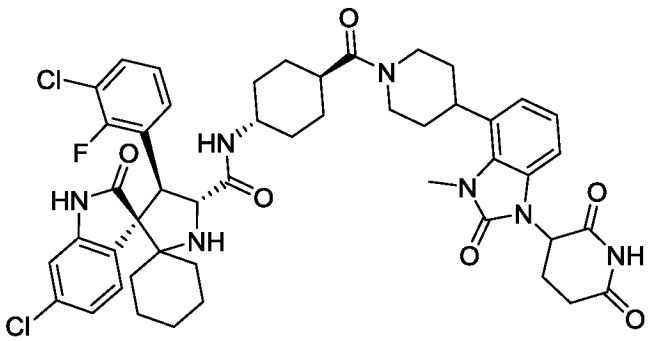
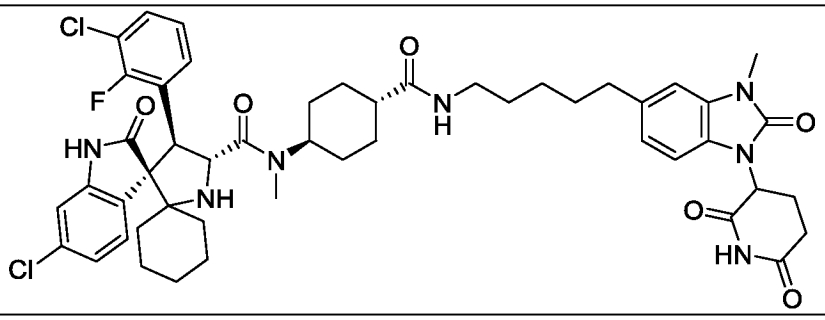
I-№	Структура
I-76	
I-77	
I-78	
I-74	
I-79	

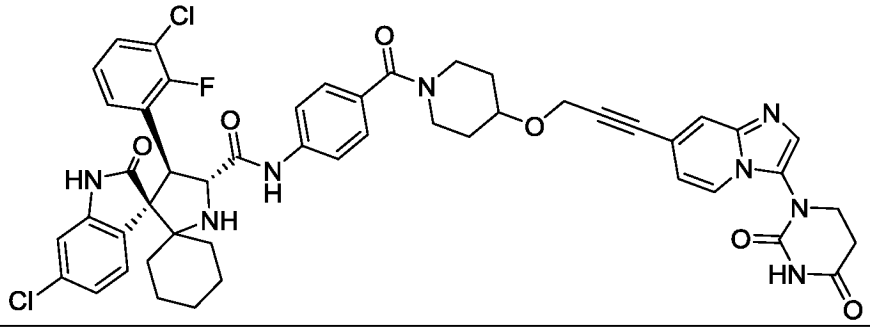
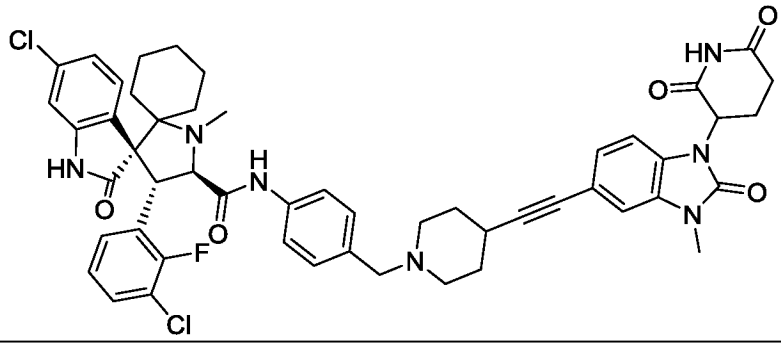
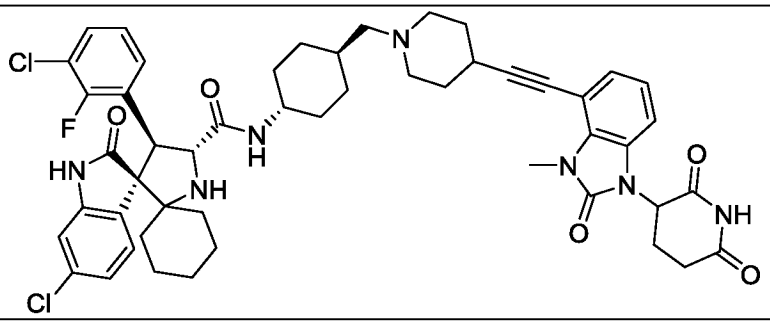
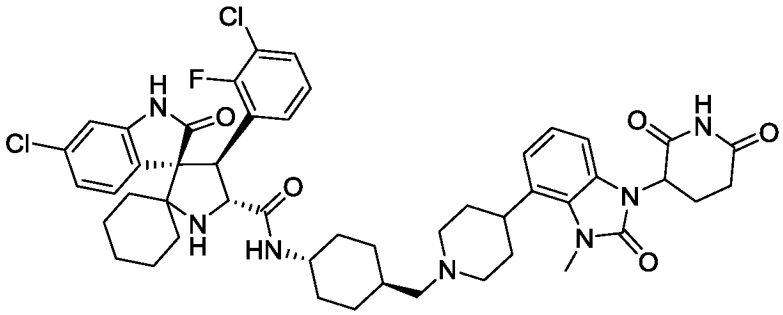
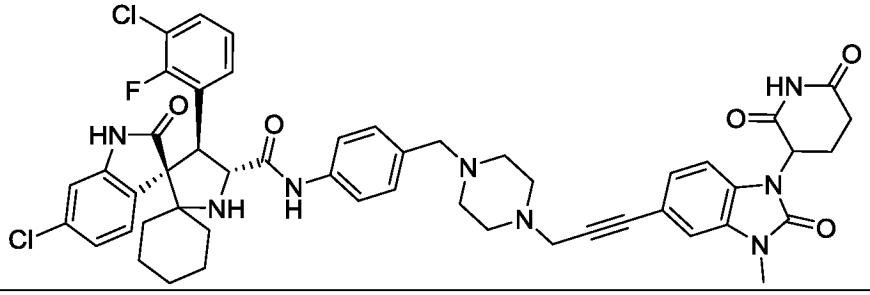
I-№	Структура
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-85	

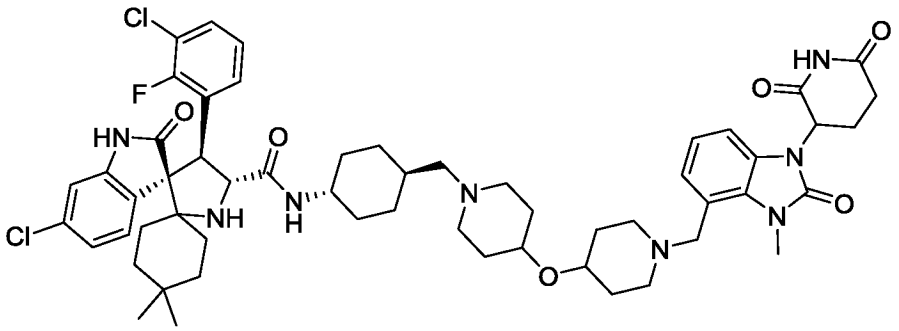
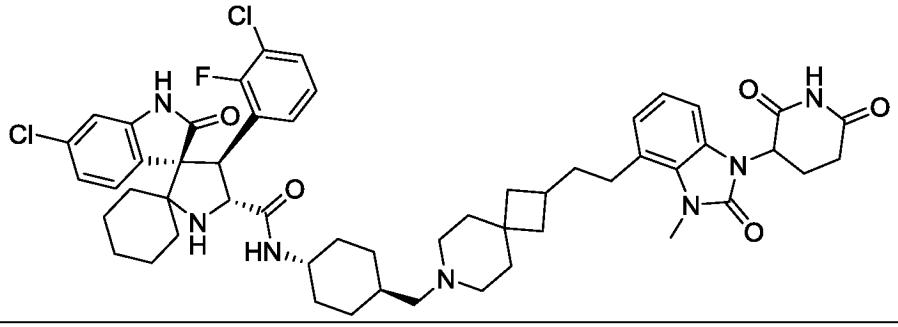
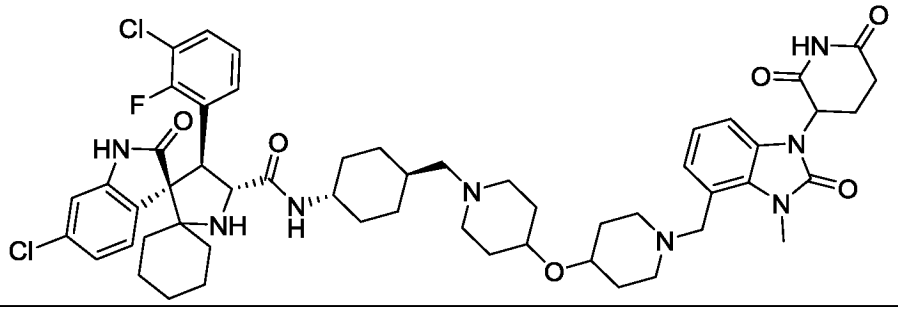
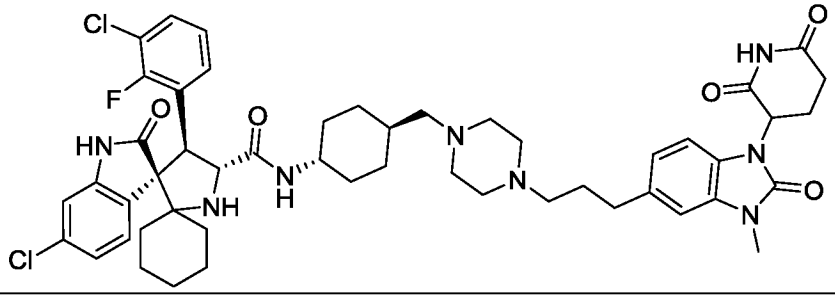
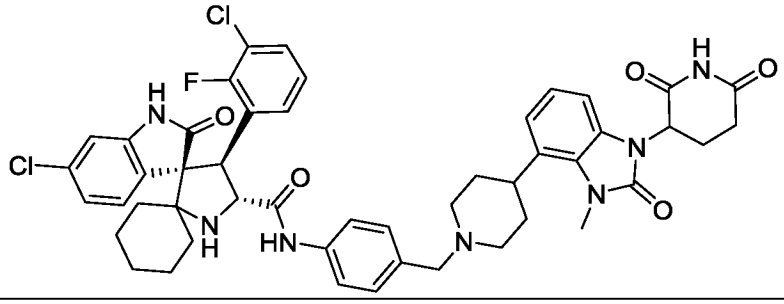
I-№	Структура
I-86	
I-84	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

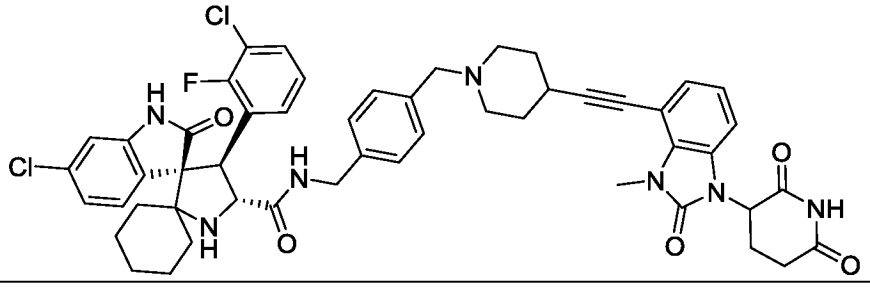
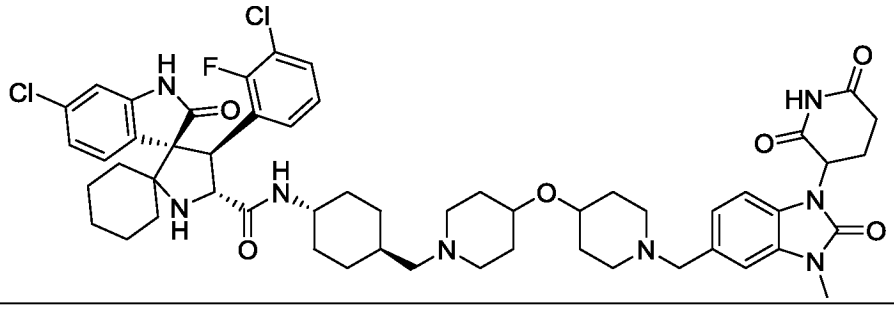
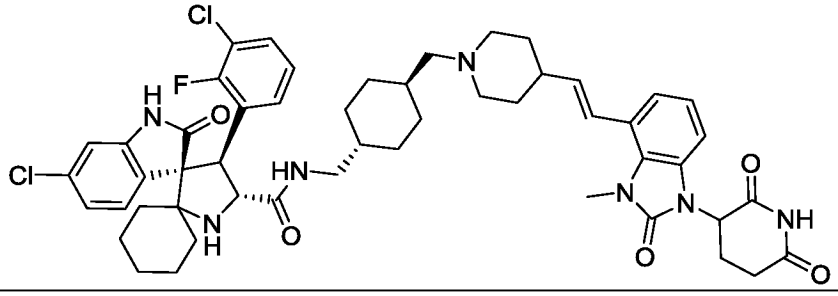
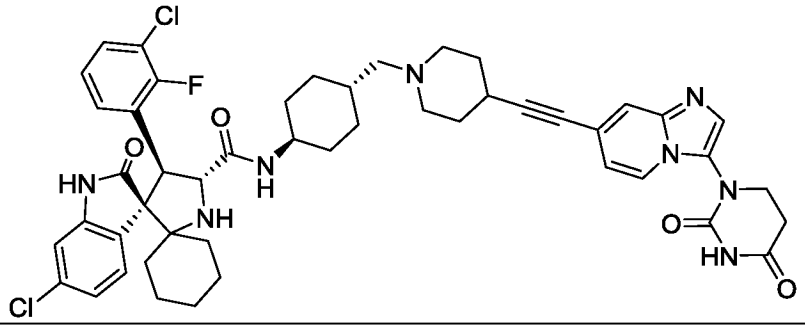
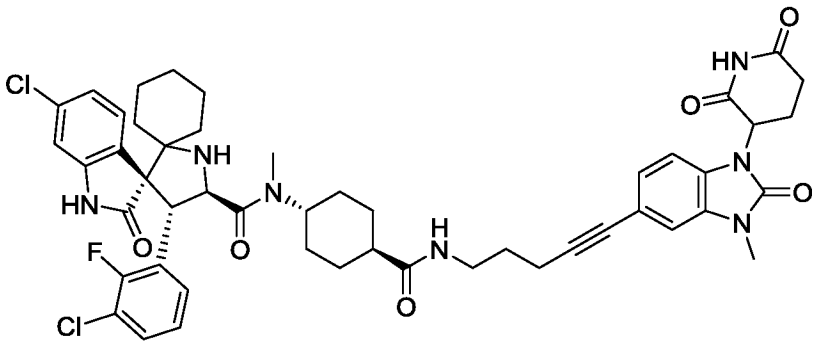
I-№	Структура
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

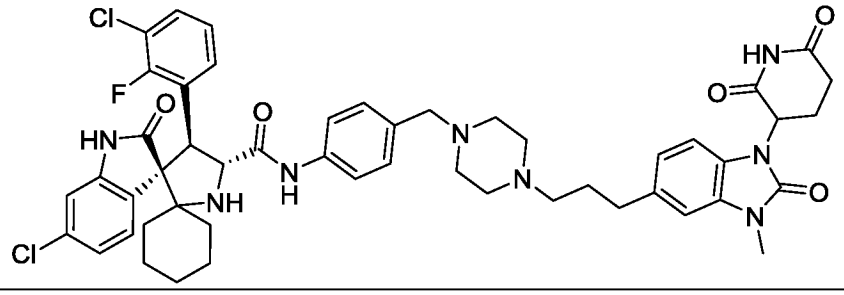
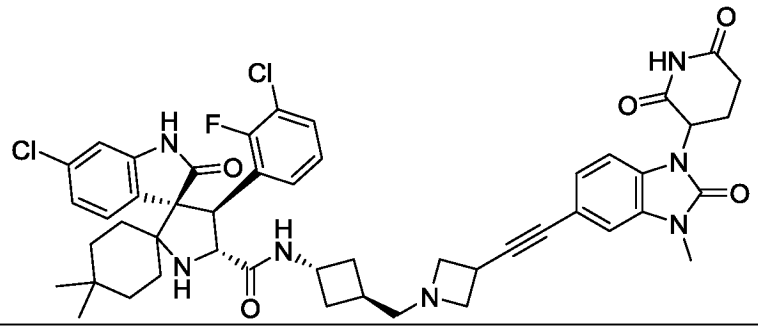
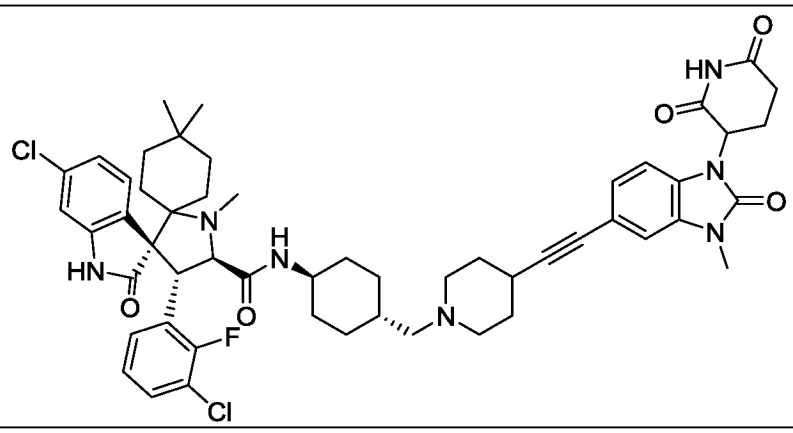
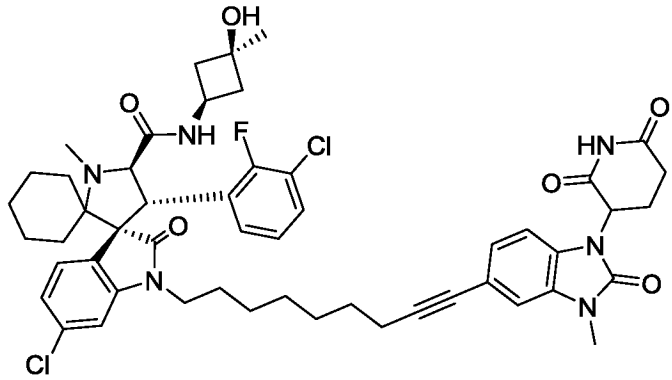
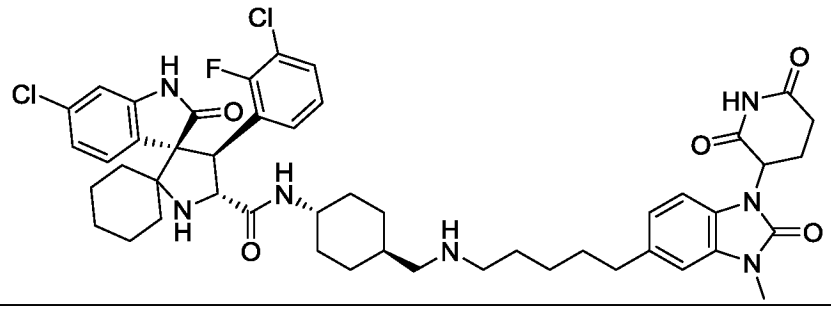
I-№	Структура
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	

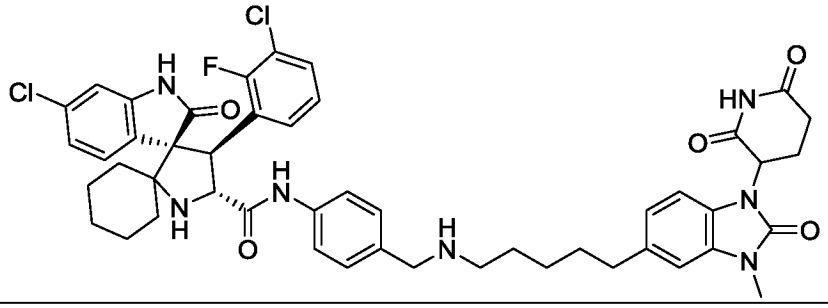
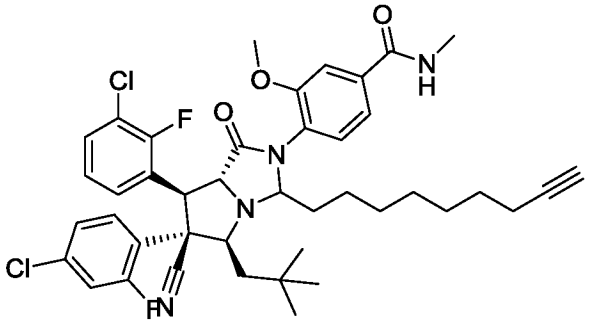
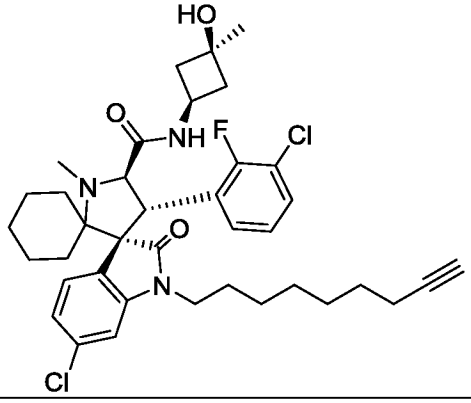
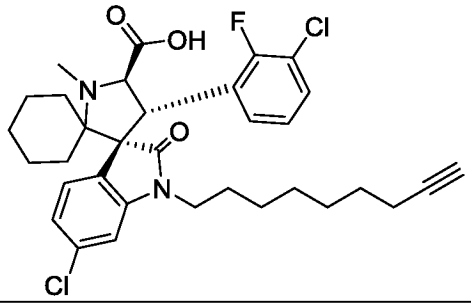
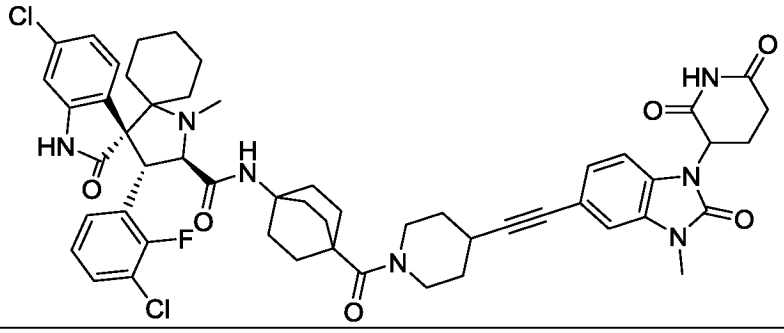
I-№	Структура
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	

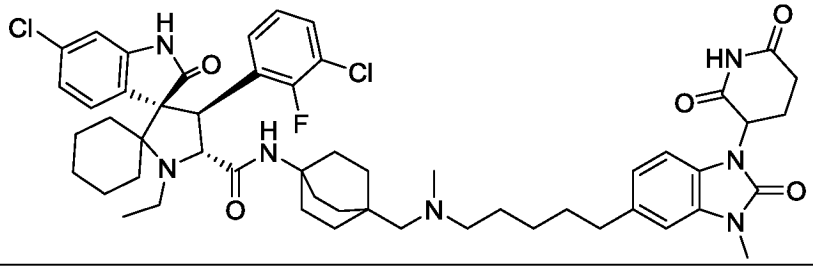
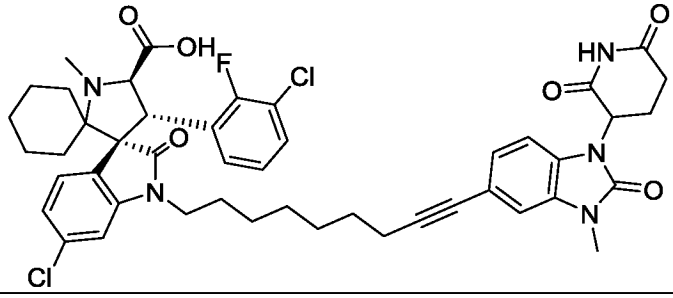
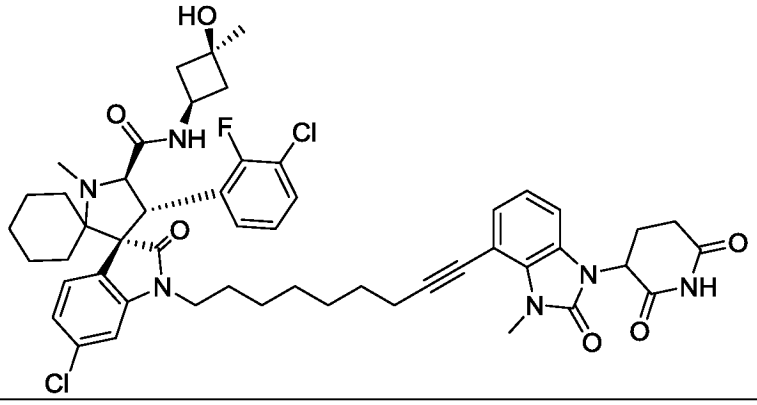
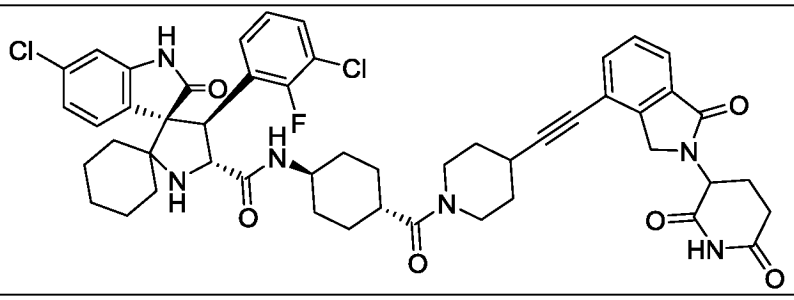
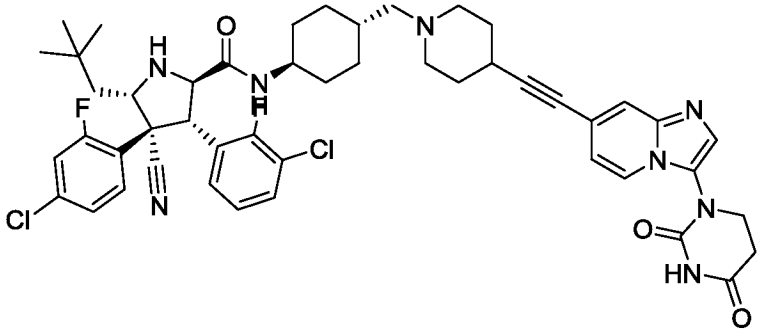
I-№	Структура
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	

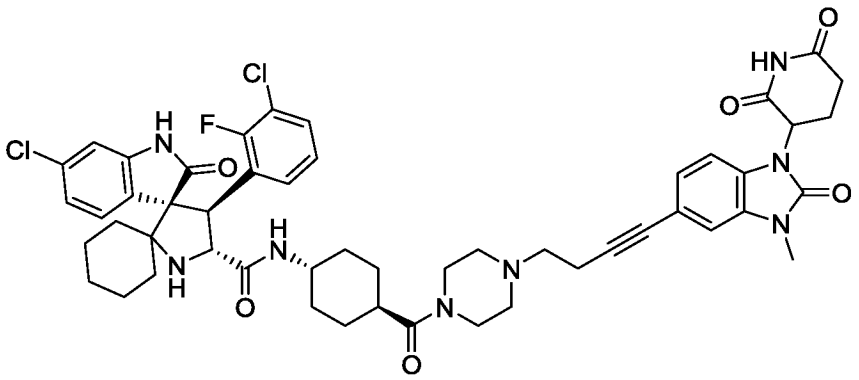
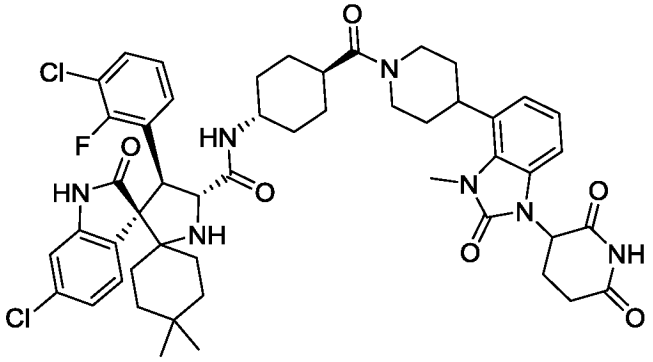
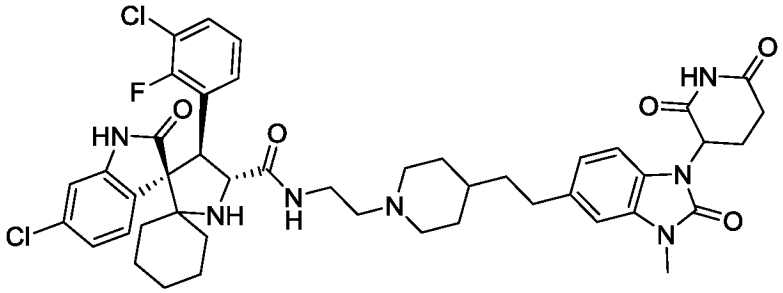
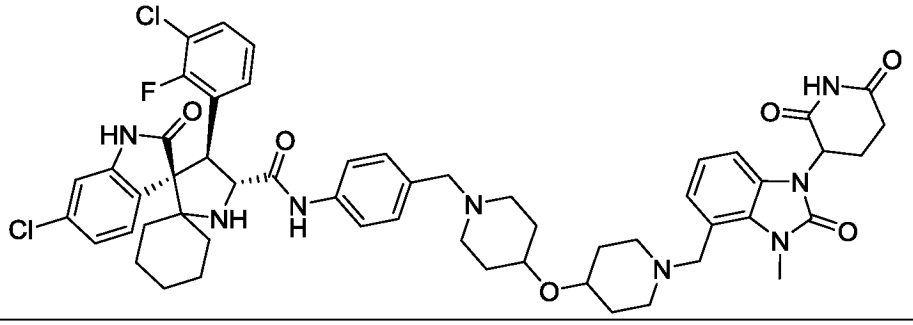
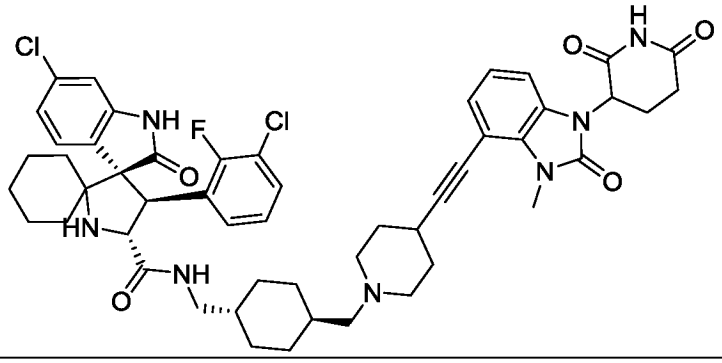
I-№	Структура
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	

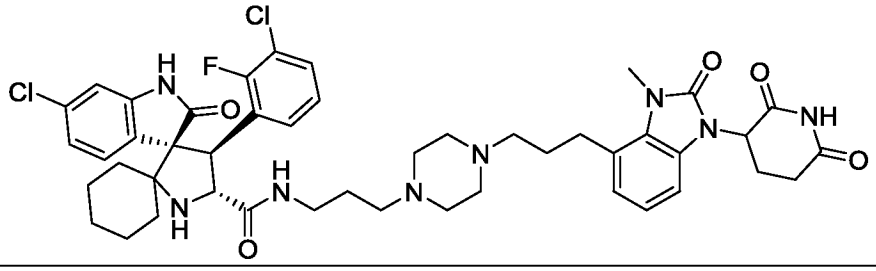
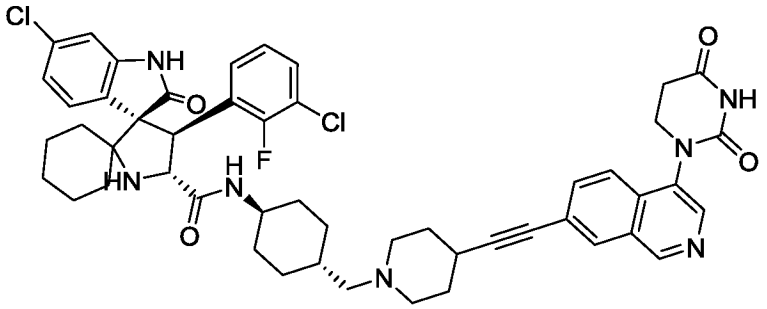
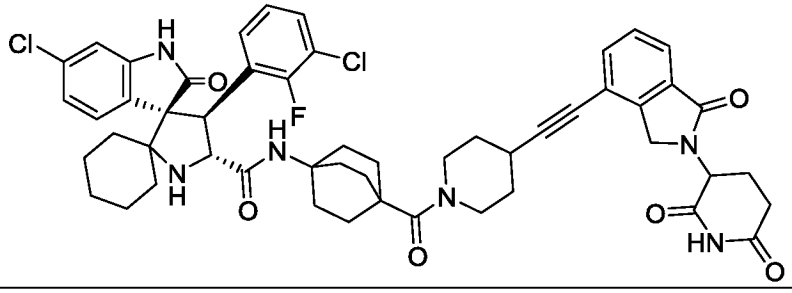
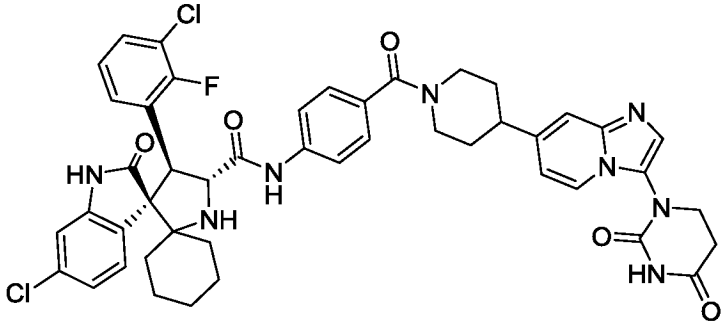
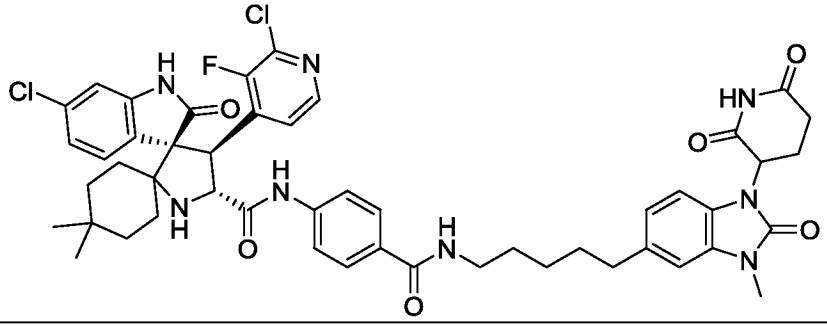
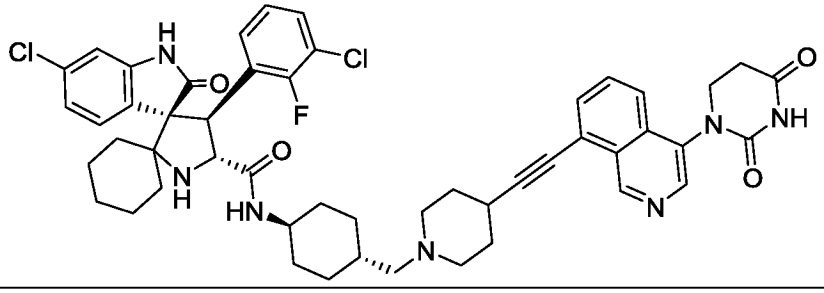
I-№	Структура
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

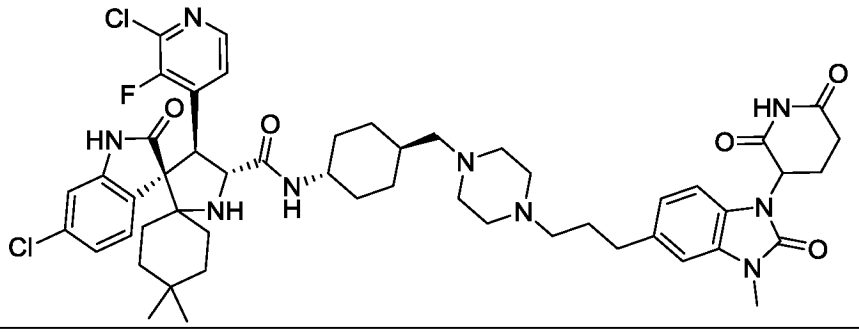
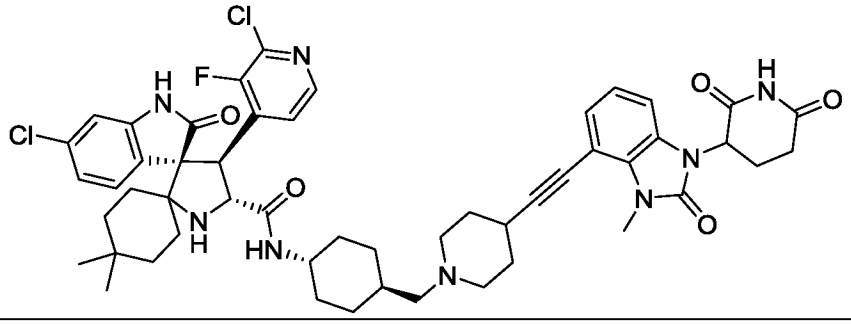
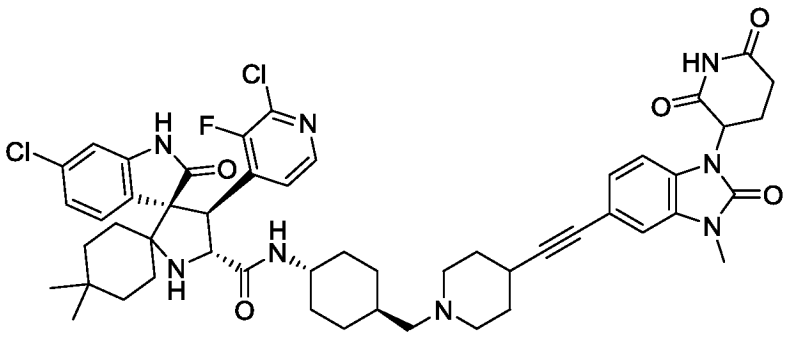
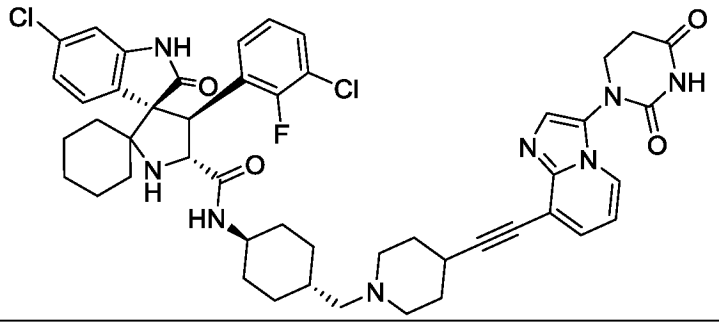
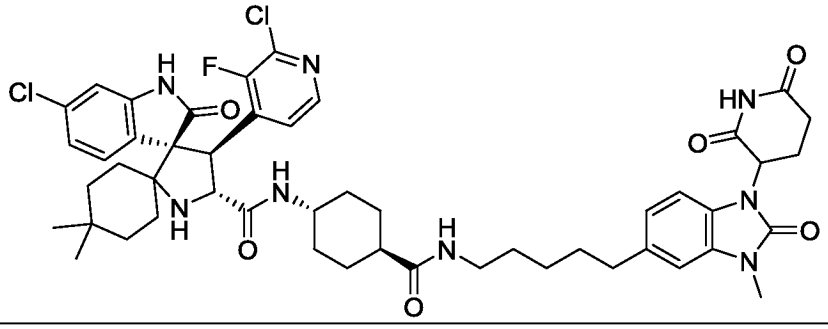
I-№	Структура
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	

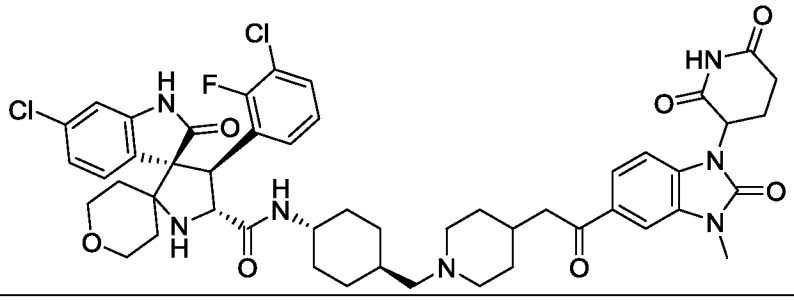
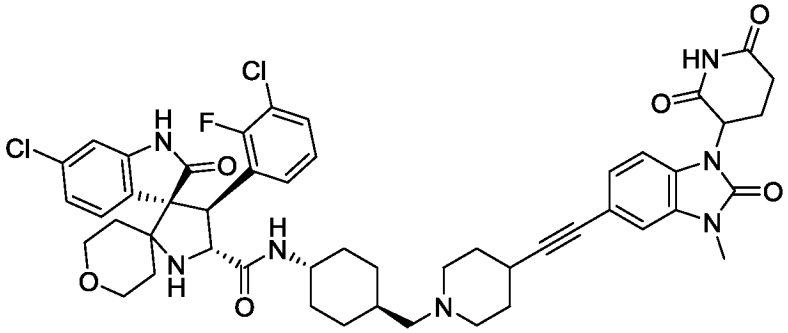
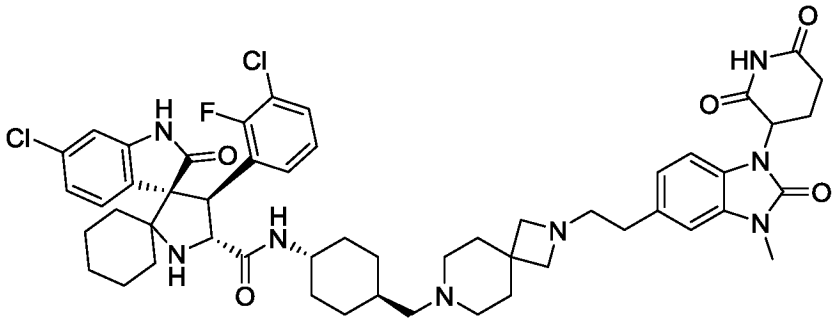
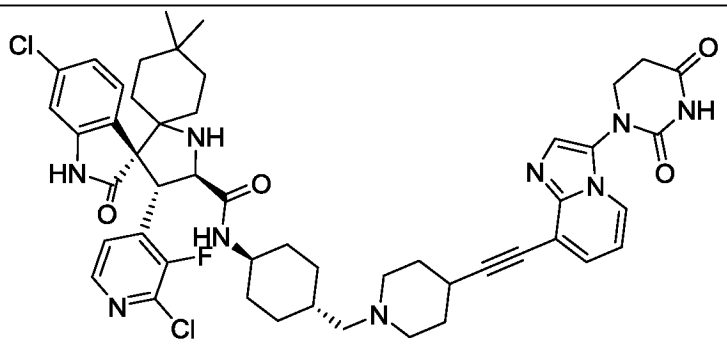
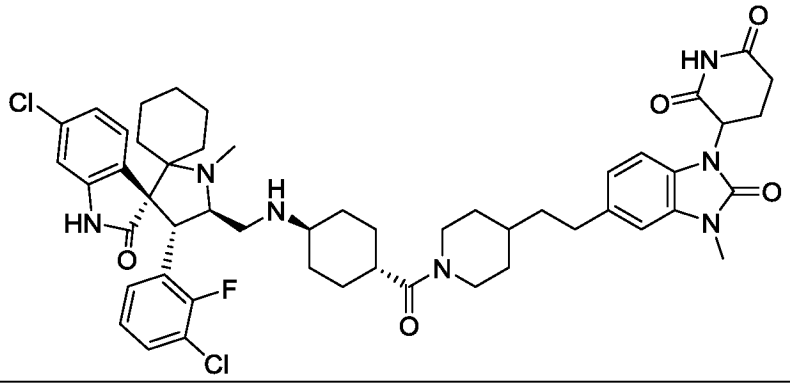
I-№	Структура
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	

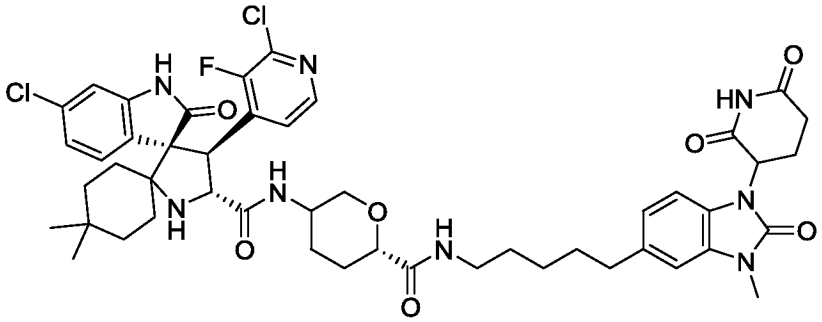
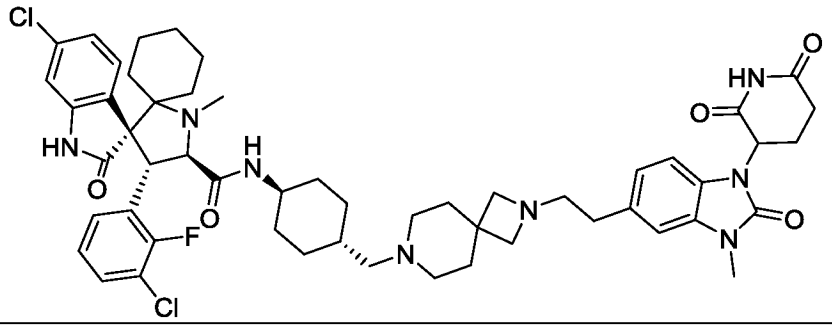
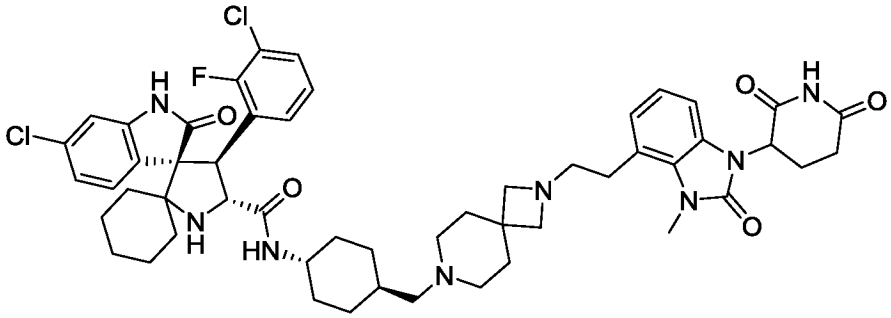
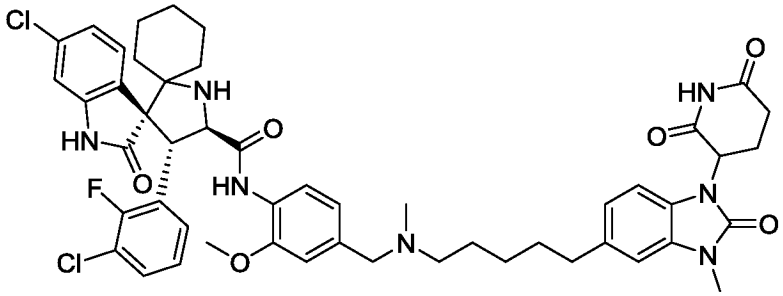
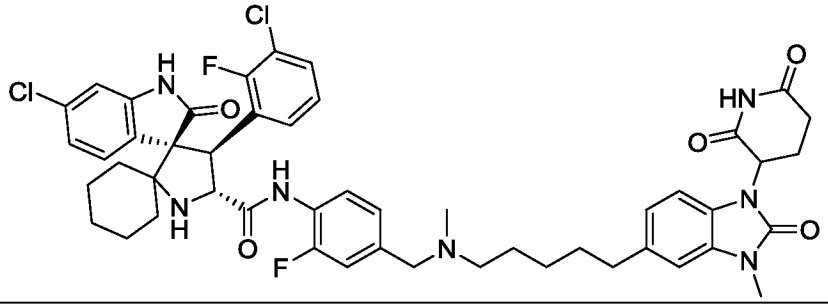
I-№	Структура
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

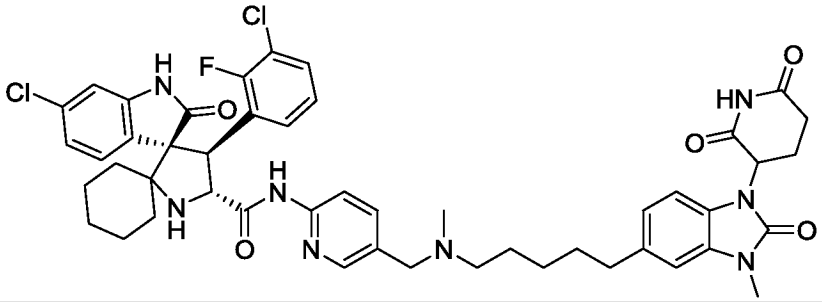
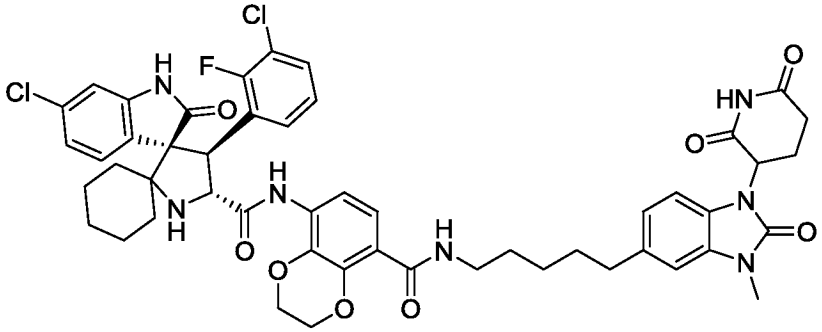
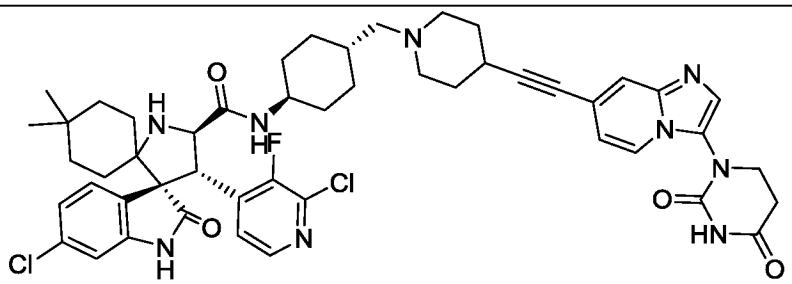
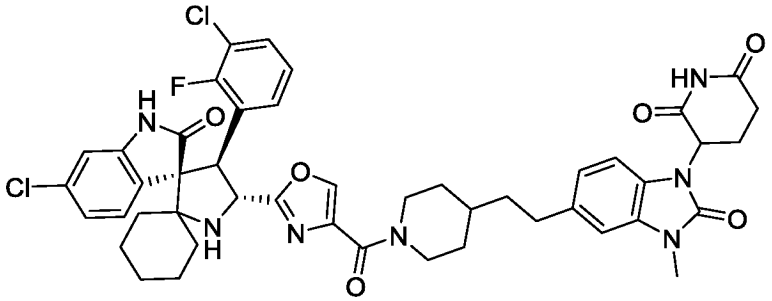
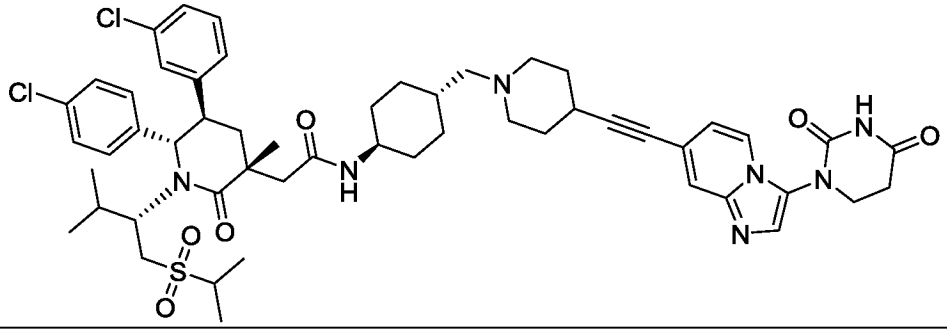
I-№	Структура
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	

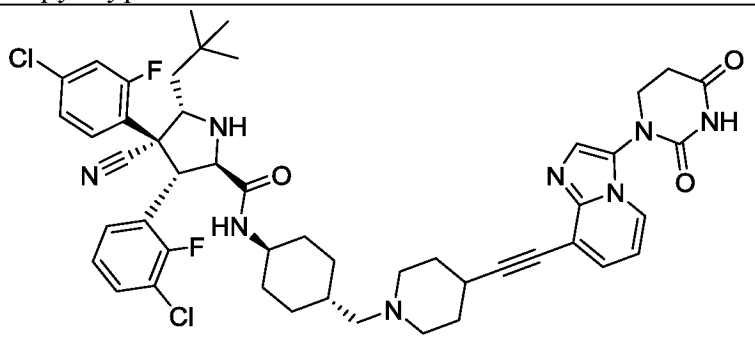
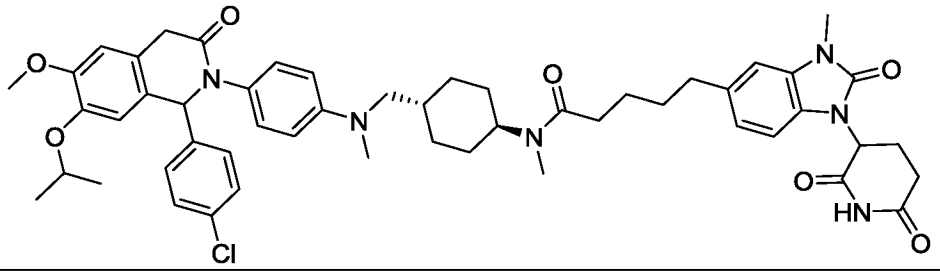
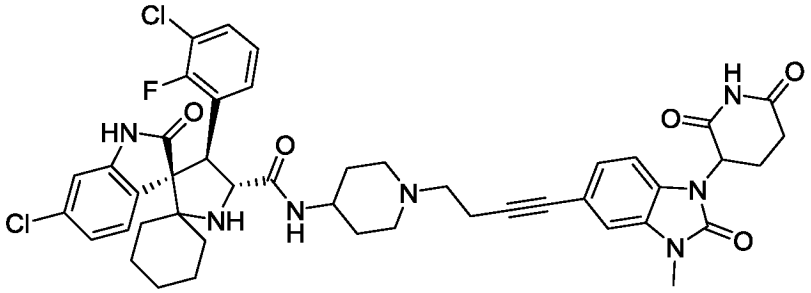
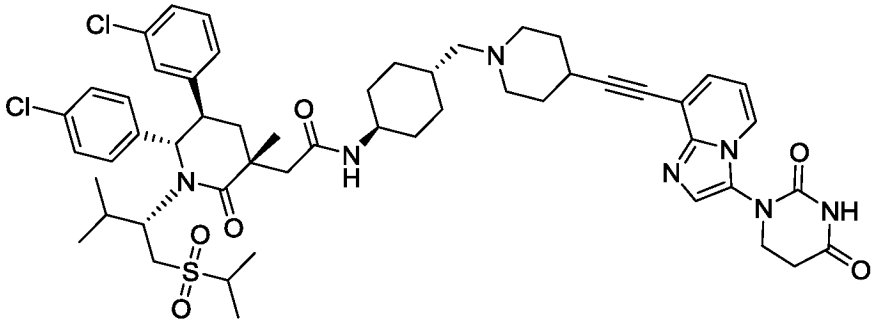
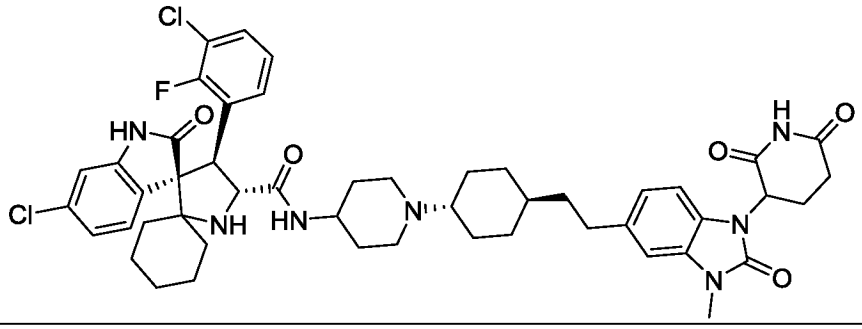
I-№	Структура
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

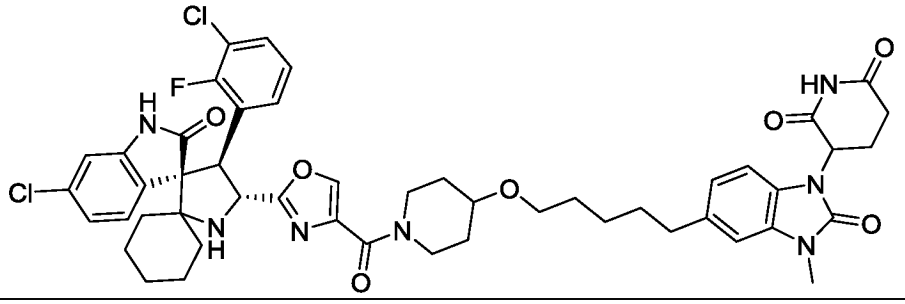
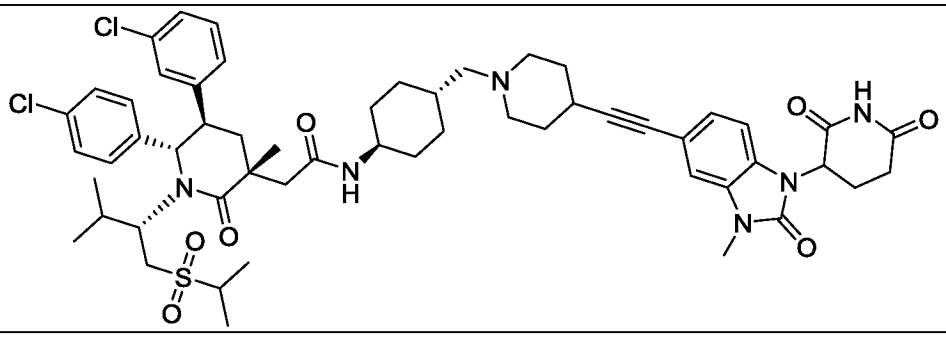
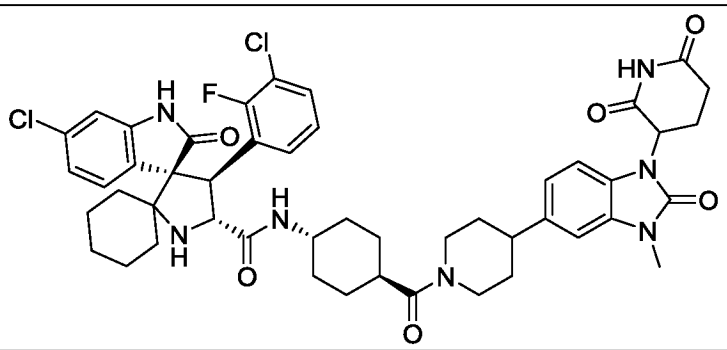
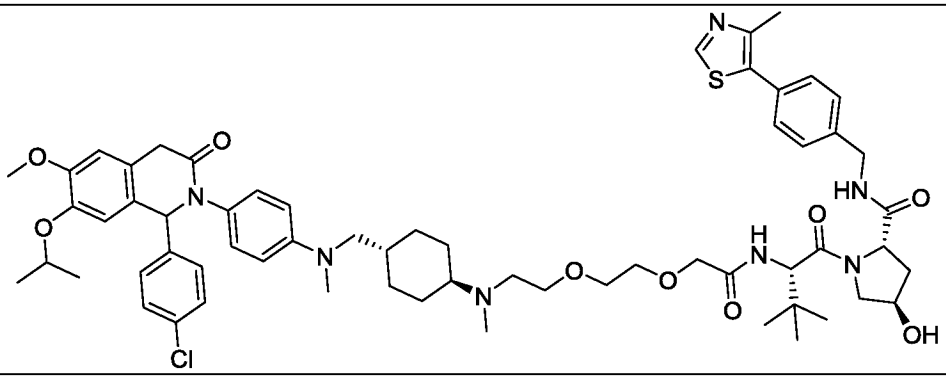
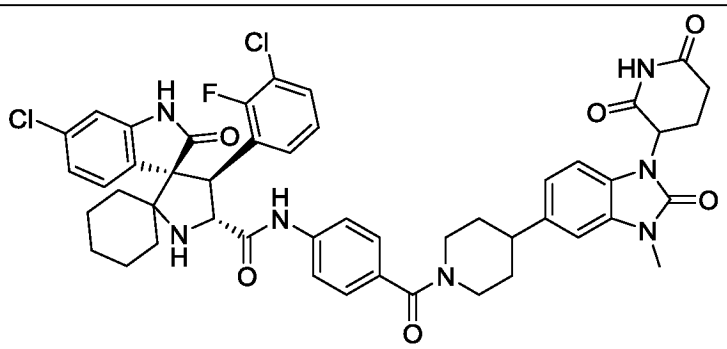
I-№	Структура
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

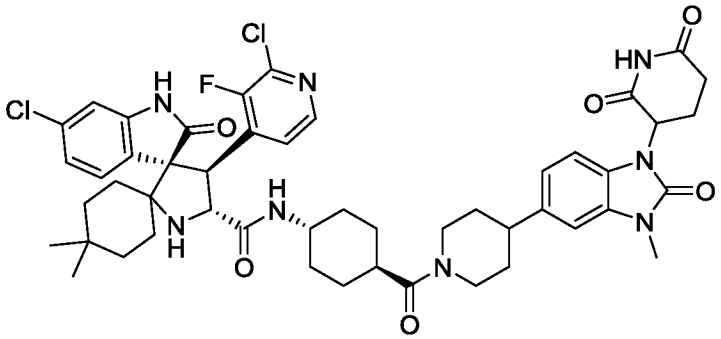
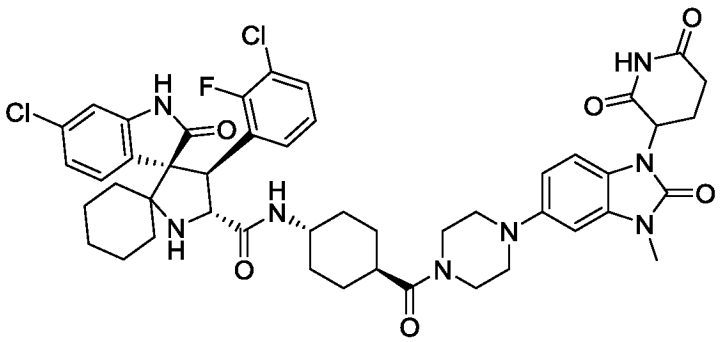
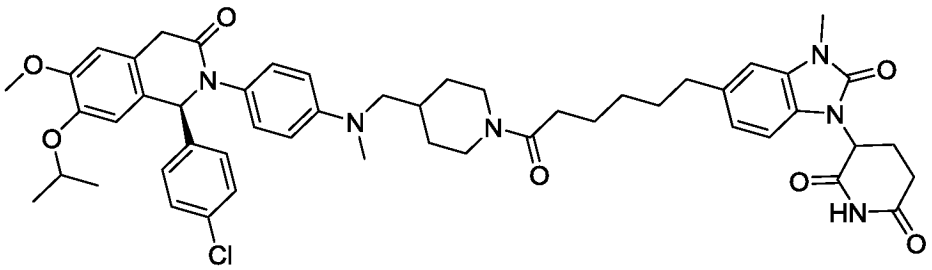
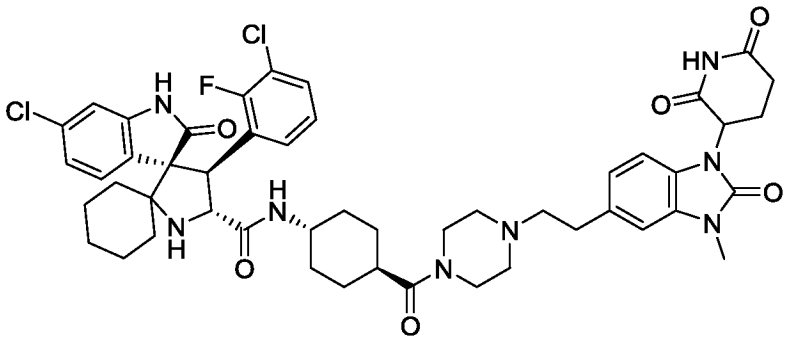
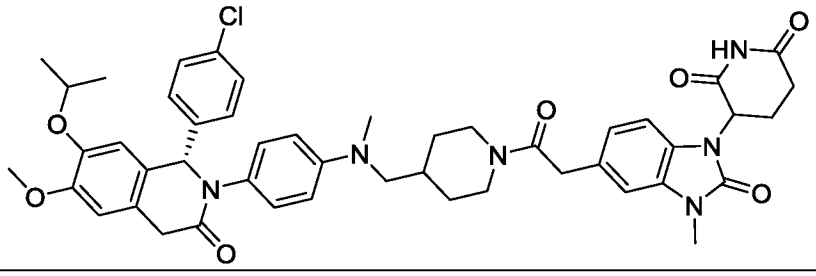
I-№	Структура
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

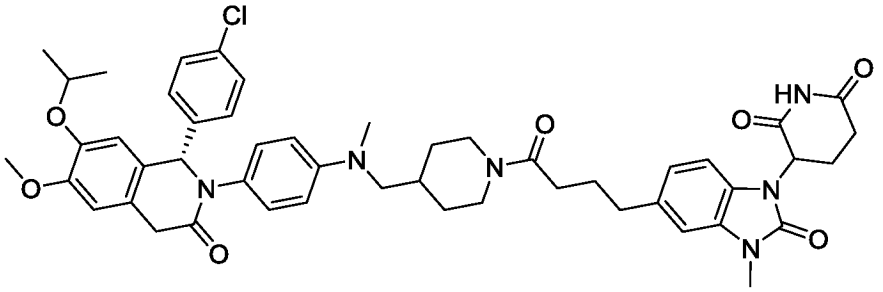
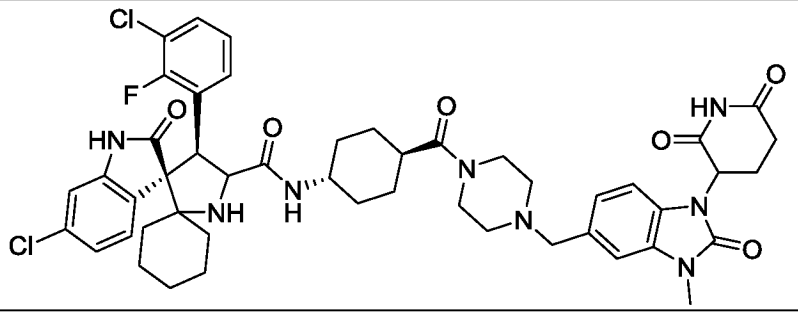
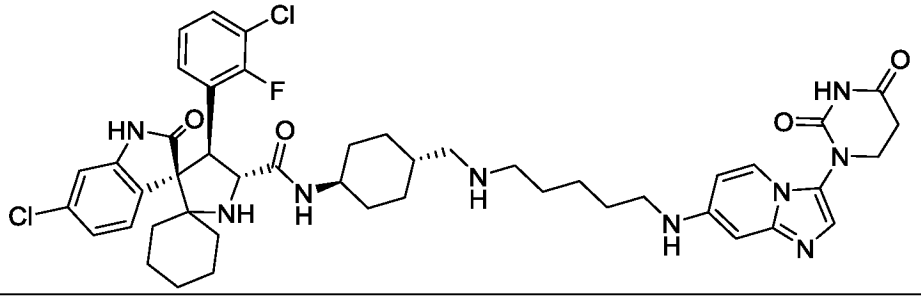
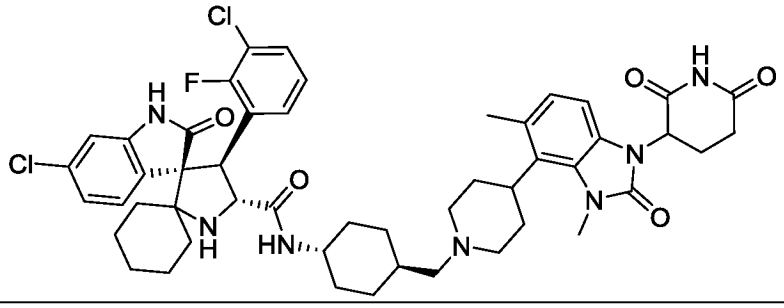
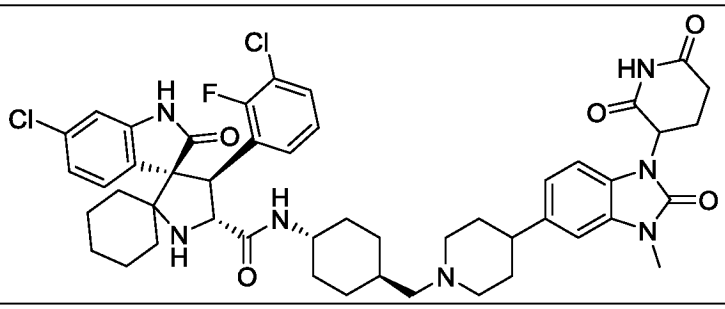
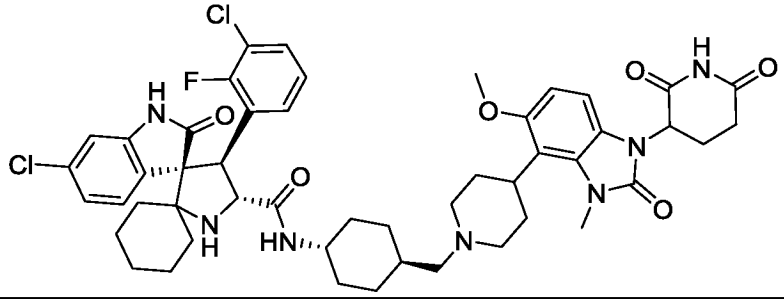
I-№	Структура
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	

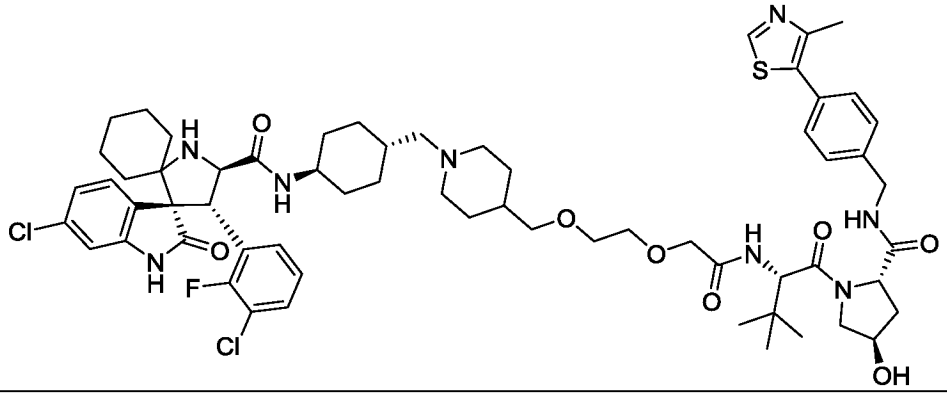
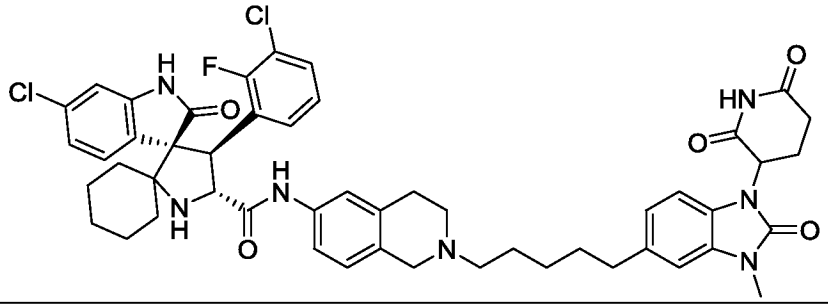
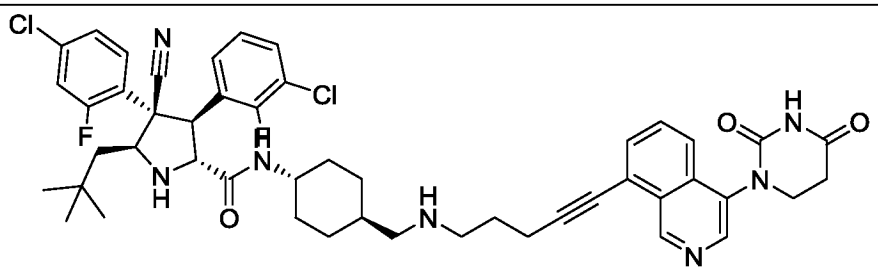
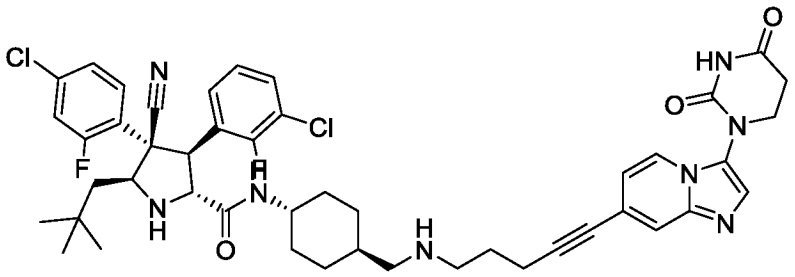
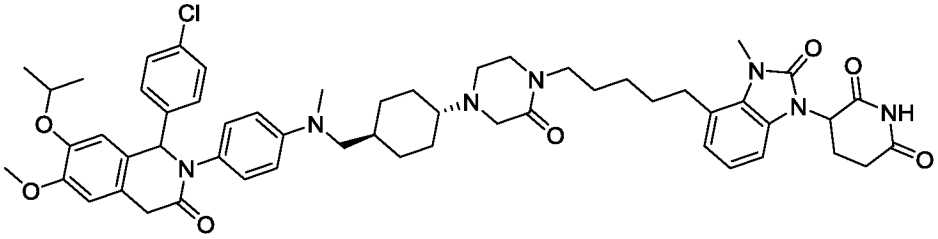
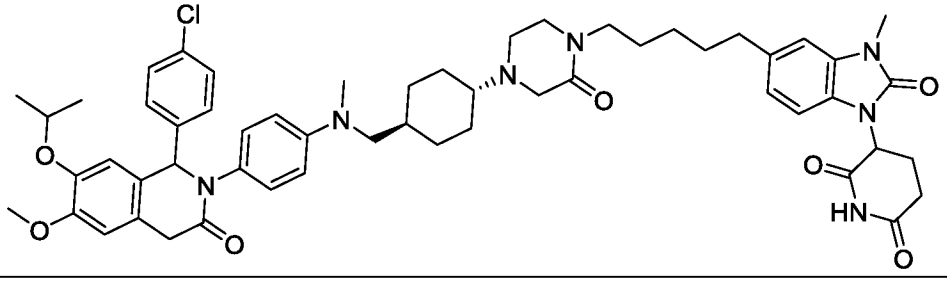
I-№	Структура
I-162	
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

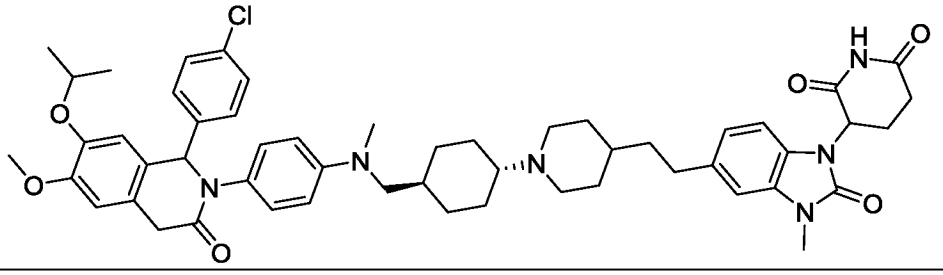
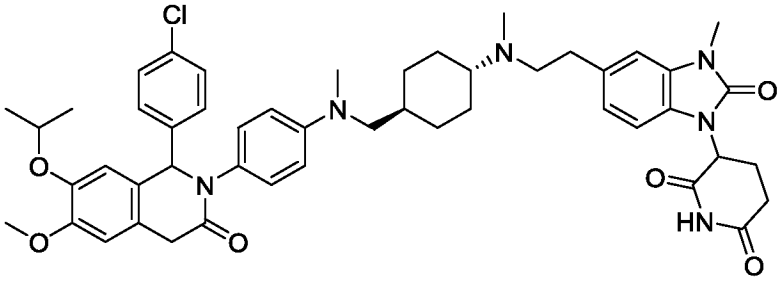
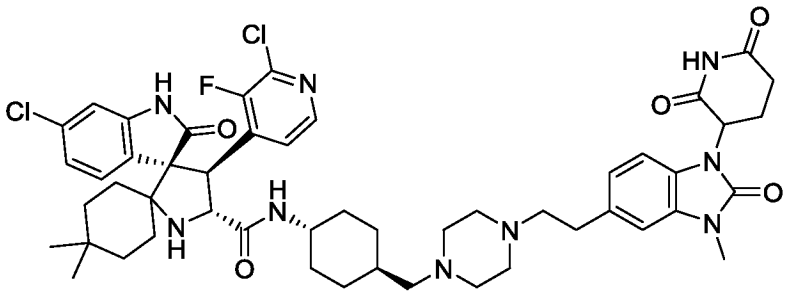
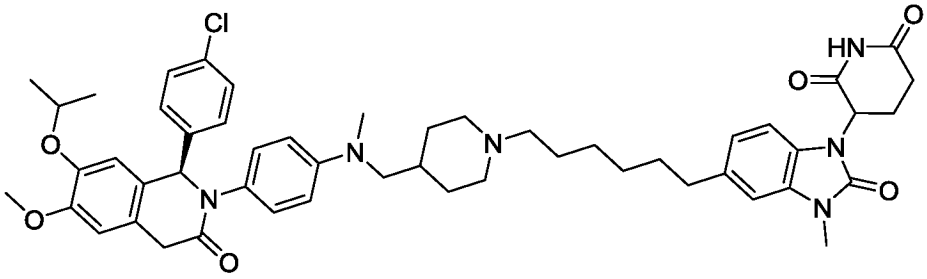
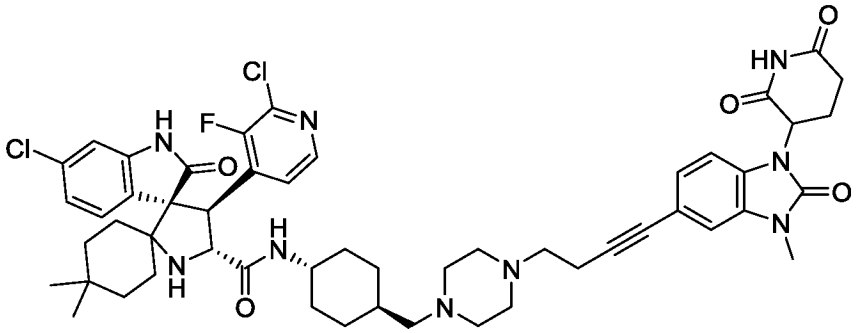
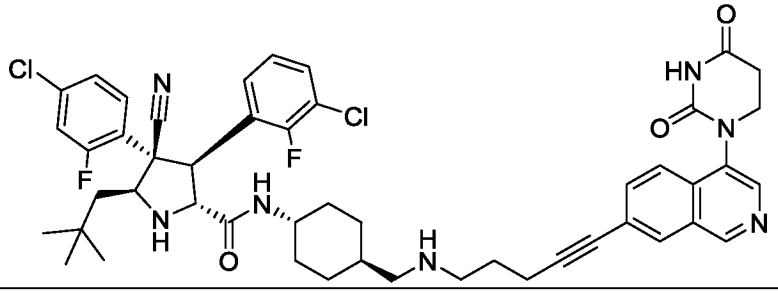
I-№	Структура
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	

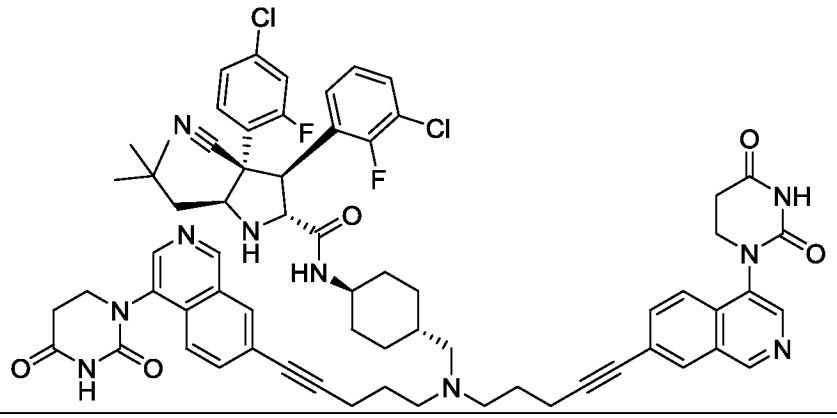
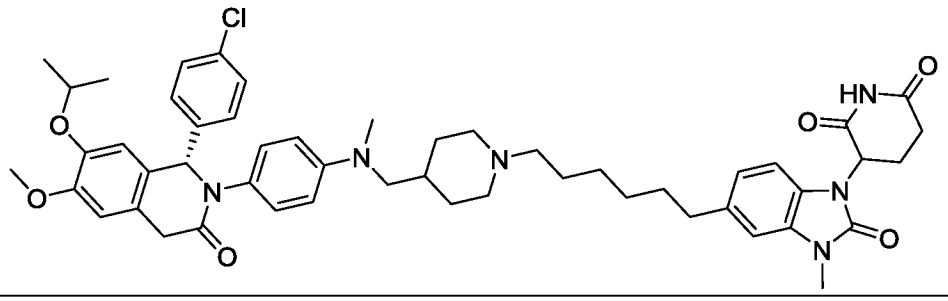
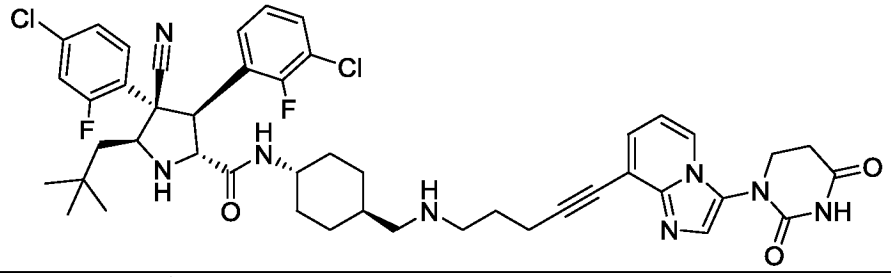
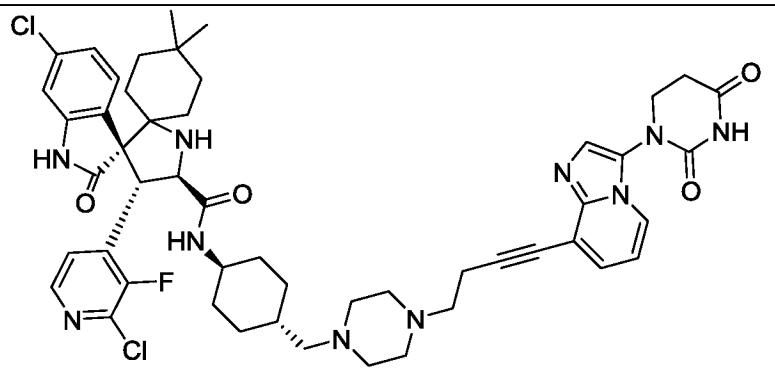
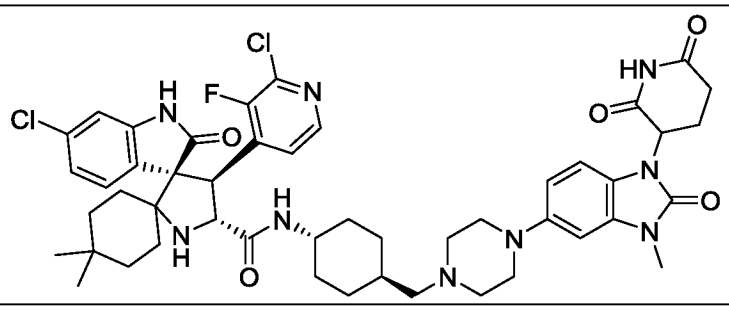
I-№	Структура
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

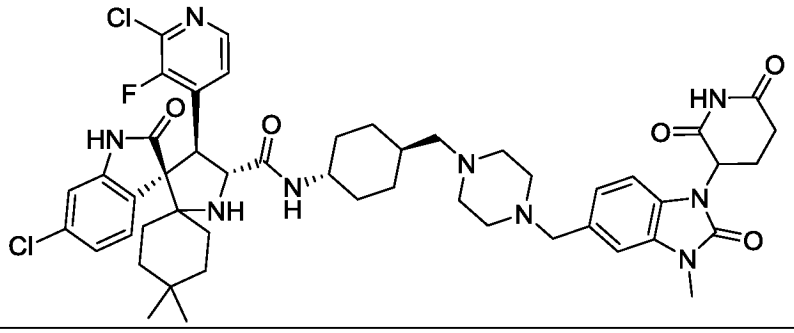
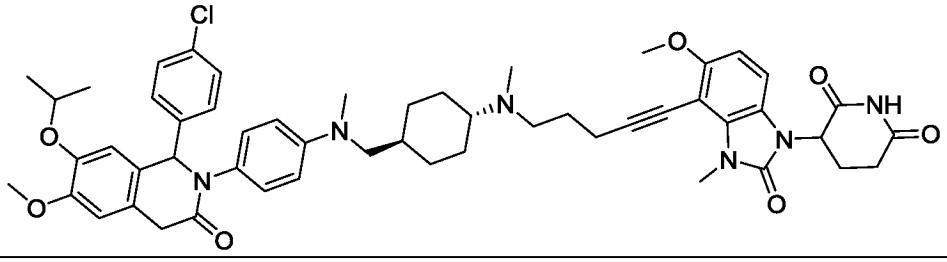
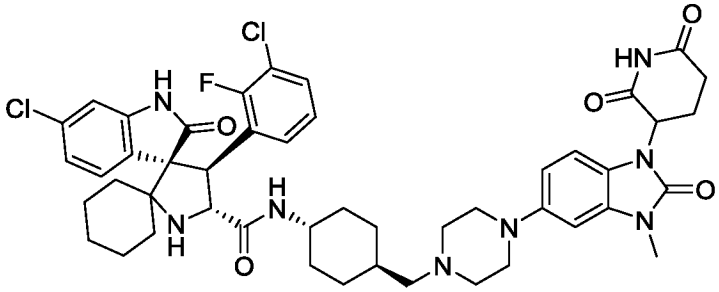
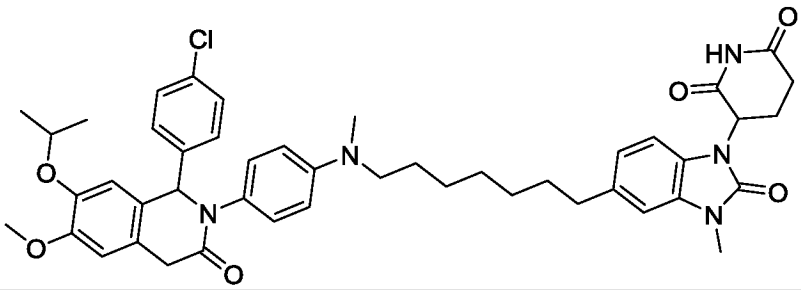
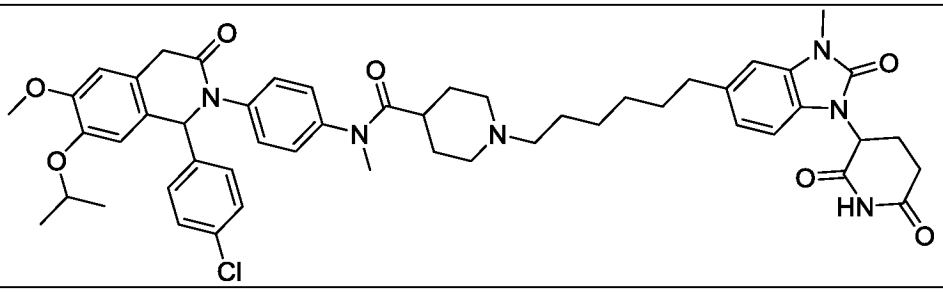
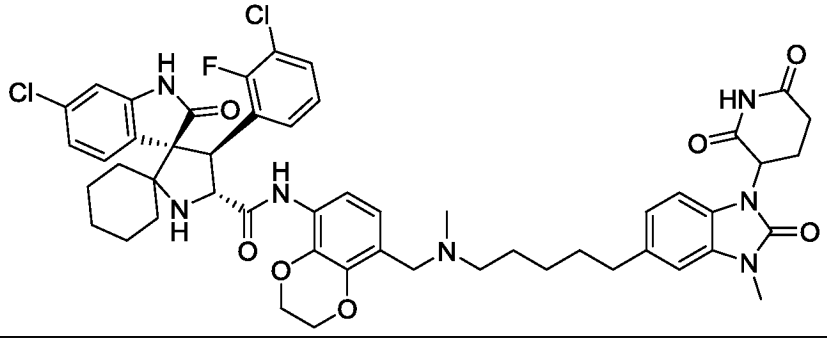
I-№	Структура
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	

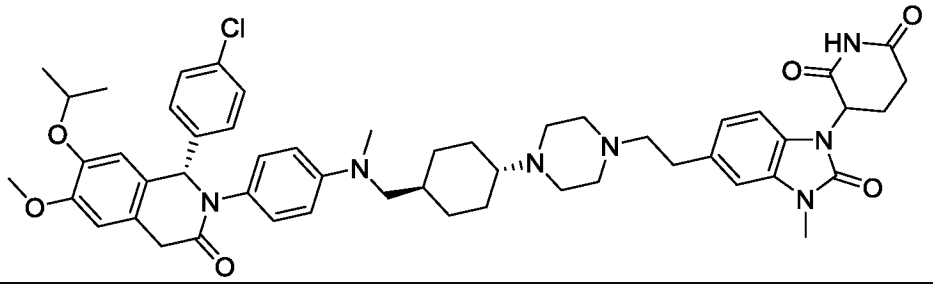
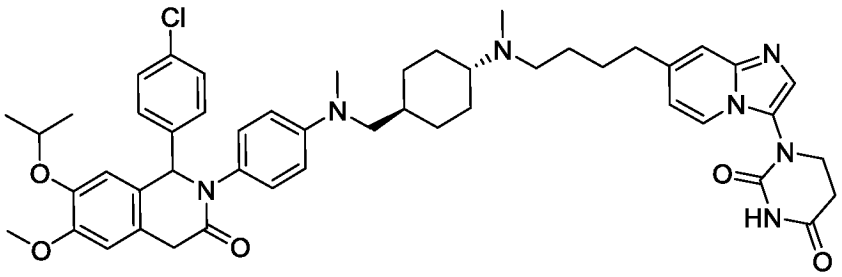
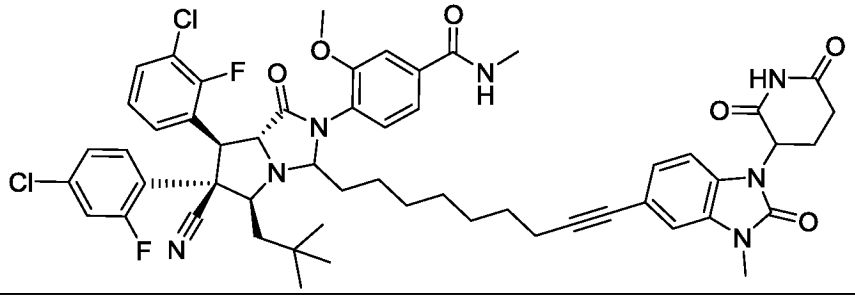
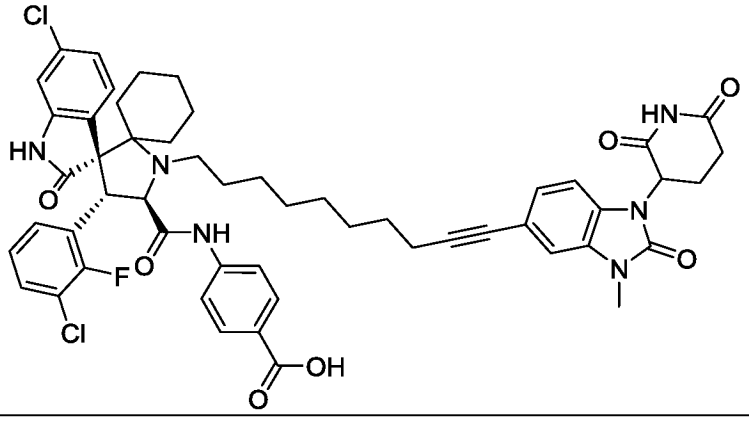
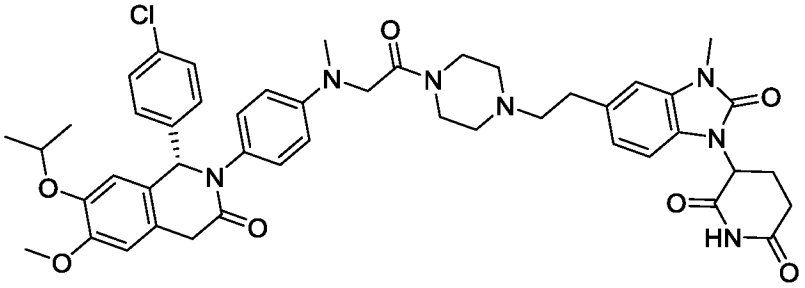
I-№	Структура
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

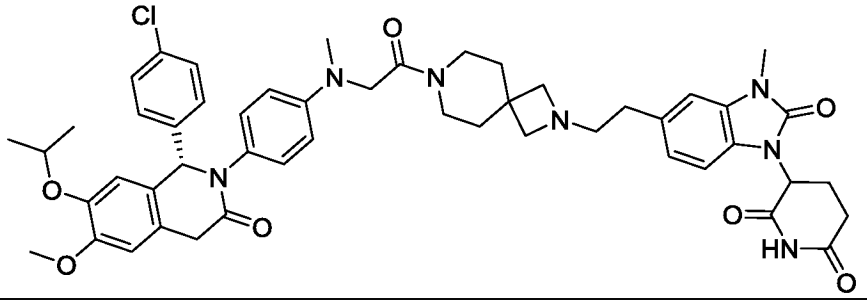
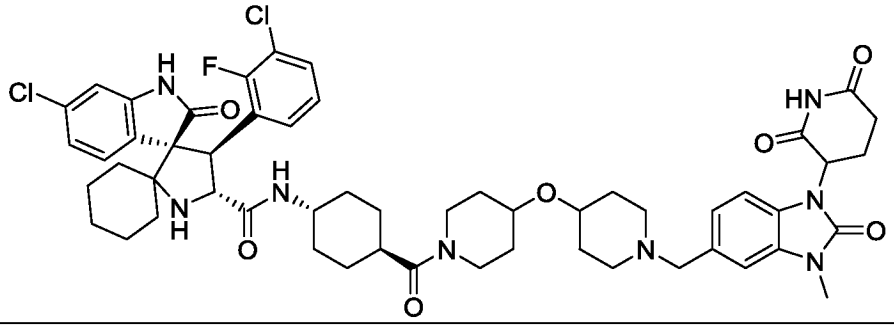
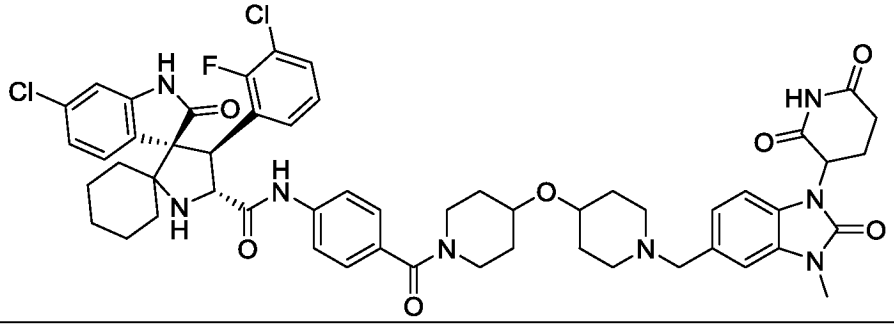
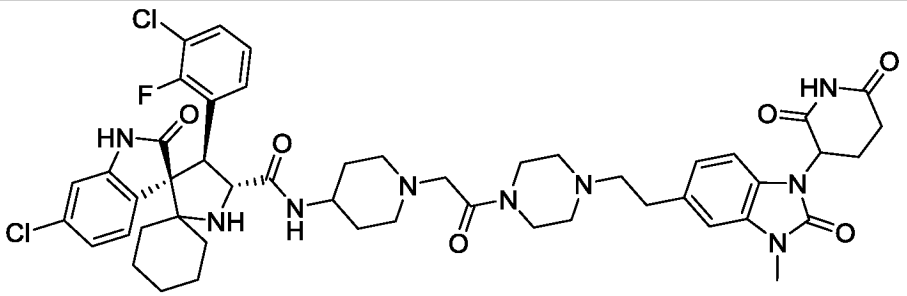
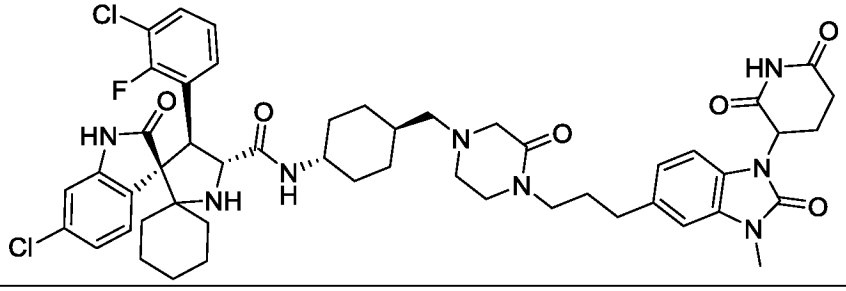
I-№	Структура
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

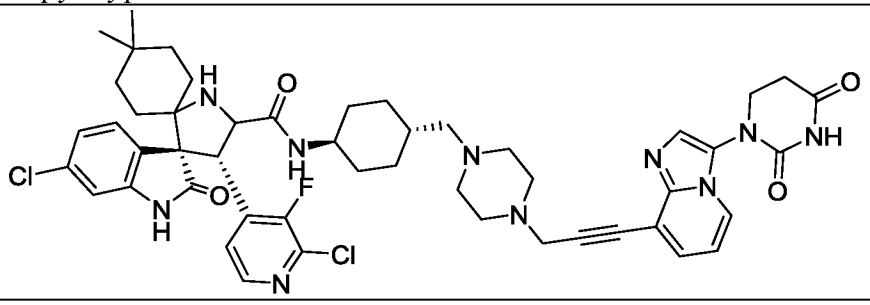
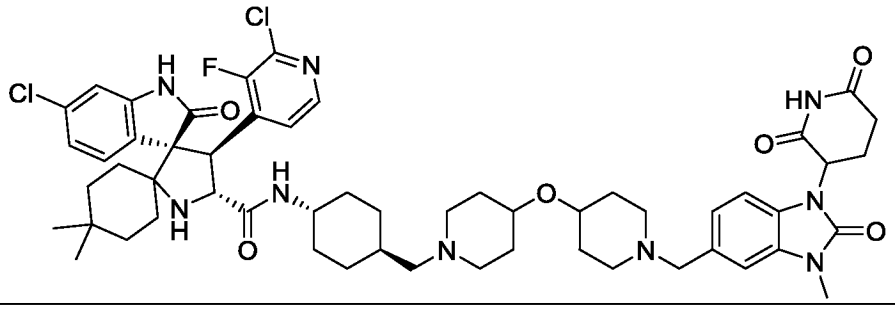
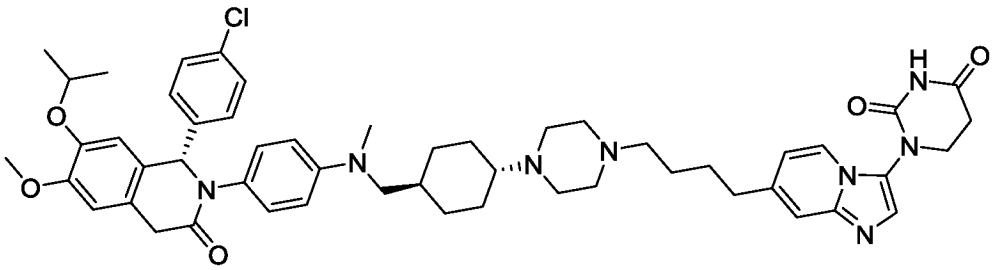
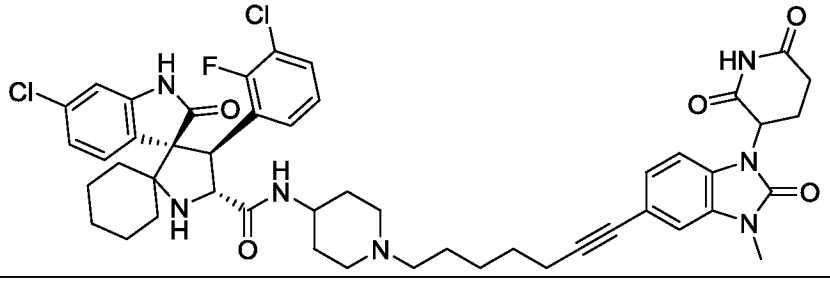
I-№	Структура
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

I-№	Структура
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	

I-№	Структура
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

I-№	Структура
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	

I-№	Структура
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

I-№	Структура
I-221	
I-222	
I-223	
I-224	

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

4. Общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

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

Если на приведенных ниже схемах указана определенная защитная группа, отщепляющаяся группа или условия проведения превращения, то для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что другие защитные группы, отщепляющиеся группы или условия проведения превращения также являются подходящими и они входят в объем настоящего изобретения. Такие группы и условия проведения превращений подробно описаны в публикациях *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

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

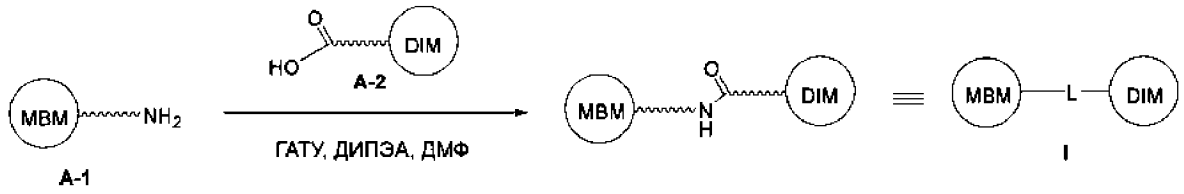
эфиры. Простые алкиловые эфиры включают простые метиловые, бензиловые, п-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, трет-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые эфиры или их производные. Простые алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как простые метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые эфиры. Примеры простых арилалкиловых эфиров включают простые бензиловые, п-метоксибензиловые (ПМБ), 3,4-диметоксибензиловые, О-нитробензиловые, п-нитробензиловые, п-галогенбензиловые, 2,6-дихлорбензиловые, п-цианобензиловые и 2- и 4-пиколиловые эфиры.

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

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

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

Схема 1: Синтез соединений формулы I

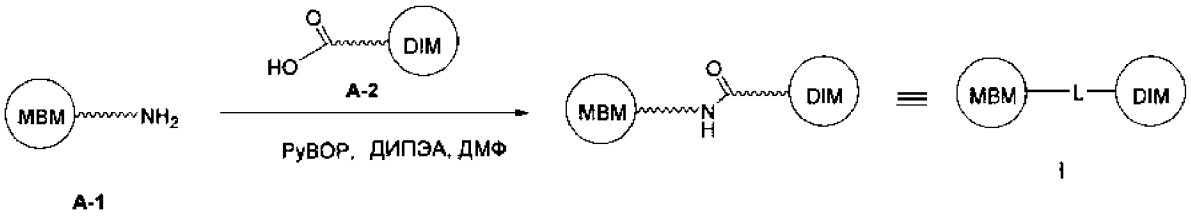


Как показано на схеме 1, приведенной выше, амин A-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой A-2 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин), в ДМФ (N,N-диметилформамид) с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между MBM и концевой аминогруппой соединения A-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения A-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими ДЦК (дициклогексилкарбодиимид), ДИК (N,N-димизопропилкарбодиимид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид), HBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N′,N′-тетраметилуронийгексафторфосфат), HCTU (N-[(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)(диметиламино)метилен]-N-метилуронийгексафторфосфат-N-оксид), PyAOP (7-азабензотриазол-1-ил-N-окси-трис(пирролидино)фосфонийгексафторфосфат), PyBrOP (бромтриспирролидинофосфонийгексафторфосфат), BOP (бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)-фосфонийгексафторфосфат), BOP-Cl, DEPBT (3-(диэтоксифосфорилркси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он), T3P (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид), TATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TNTU (2-(1,3-диоксо-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-метанизоиндол-2(3H)-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат), TOTU (O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N2,N2 -тетраметилуронийтетрафторборат), TPTU (O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N‘,N‘-тетраметилуронийтетрафторборат), TSTU (N-[(диметиламино)[(2,5-

диоксо-1-пирролидинил)окси]метилен]-N-метилэтанаминийтетрафторборат) или TDBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)уронийтетрафторборат).

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

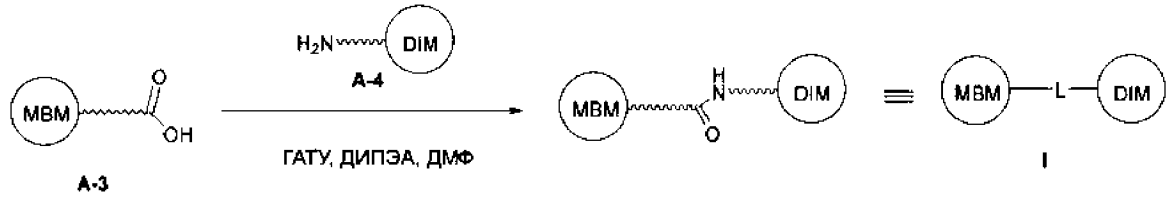
Схема 2: Синтез соединений формулы I



Как показано на схеме 2, приведенной выше, амин A-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой A-2 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ, с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между MBM и концевой аминогруппой соединения A-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения A-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК,, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

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

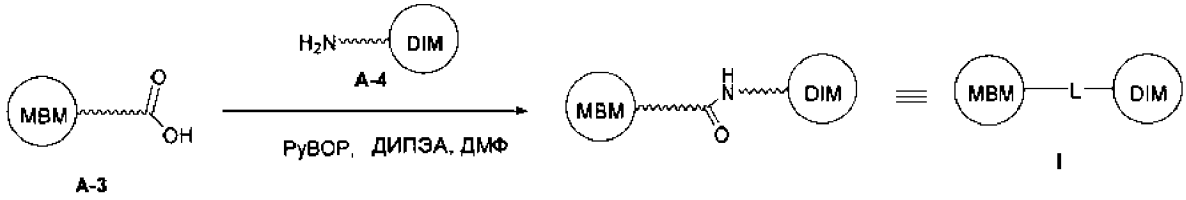
Схема 3: Синтез соединений формулы I



Как показано на схеме 3, приведенной выше, кислоту A-3 вводят в реакцию сочетания с амином A-4 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между MBM и концевой карбоксигруппой соединения A-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения A-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

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

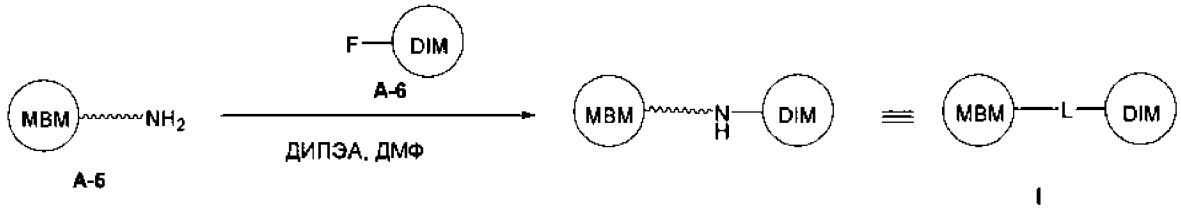
Схема 4: Синтез соединений формулы I



Как показано на схеме 4, приведенной выше, кислоту A-3 вводят в реакцию сочетания с амином A-4 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между MBM и концевой карбоксигруппой соединения A-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения A-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

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

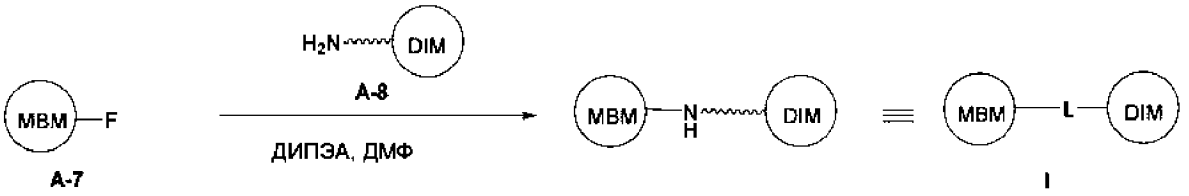
Схема 5: Синтез соединений формулы I



Как показано на схеме 5, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr (ароматическое нуклеофильное замещение) фторида A-6 амином A-5 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между MBM и концевой аминогруппой соединения A-5.

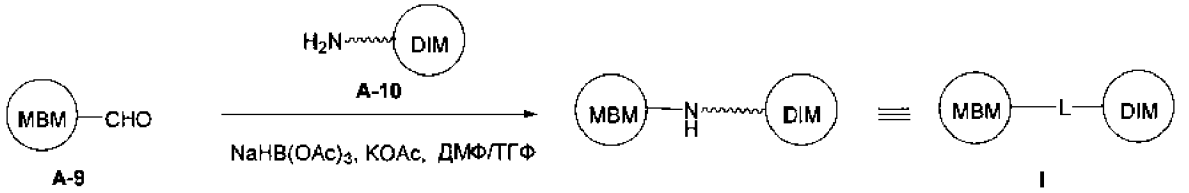
В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 6, приведенной ниже:

Схема 6: Синтез соединений формулы I



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

Схема 7: Синтез соединений формулы I



Как показано на схеме 7, приведенной выше, реакцию восстановительного аминирования в смеси альдегида A-9 и амина A-10 проводят присутствии $NaHB(OAc)_3$ и KOAc в смеси ДМФ (N,N-диметилформамид)/ТГФ (тетрагидрофуран) с получением соединения формулы I, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~, означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения A-10.

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

5. Случаи применения, препараты и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования белка MDM2 или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого

разложения и/или ингибирования белка MDM2 или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для введения нуждающемуся в такой композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для перорального введения пациенту.

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

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, который не ухудшает фармакологическую активность соединения, с которым его включают в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

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

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий ингибирующей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что

метаболит или его фрагмент также является ингибитором белка MDM2 или его мутанта.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий разлагающей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является средством, обеспечивающим разложение белка MDM2 или его мутанта.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, надчревной, внутриоболочечной, внутрипеченочной, проводимой внутрь пораженных тканей и внутричерепной инъекции или вливания. Предпочтительно, если композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекции, содержащие композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно приготовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекции также могут представлять собой предназначенный для инъекции стерильный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для приготовления средств для инъекции пригодными являются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности, находящиеся в полиоксиэтилированных формах. Эти растворы или суспензии в масле также могут содержать разбавитель - обладающий длинной цепью спирт или

диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Для приготовления препаратов также можно использовать другие обычно использующиеся поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие агенты или средства, улучшающие биологическую доступность, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм.

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

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

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

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

В случае местного введения фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители, предназначенные для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

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

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят по методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и их можно приготовить в виде

растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания, предназначенных для усиления биологической доступности, фторзамещенных углеводородов и/или других стандартных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

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

Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят таким образом, что пациенту, которому вводят эти композиции, можно ввести дозу соединения, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

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

Случаи применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, в общем применимы для разложения и/или ингибирования активности белка MDM2.

Примеры белков MDM2, которые разлагаются и/или ингибируются соединениями и композициями, описанными в настоящем изобретении, и по отношению к которым применимы способы, описанные в настоящем

изобретении, включают белок - гомолог двойной минуты 2 мыши (MDM2) или Е3-убиквитинпротеинлигазу MDM2, которая кодируется геном MDM2. MDM2 является важным негативным регулятором опухолевого супрессора p53. Опухолевый супрессор p53 является основным медиатором замедления роста, старения и апоптоза, активирующийся в ответ на разнообразные повреждения клеток. Быстрое возникновение высоких концентраций белка p53 под влиянием различных стрессовых факторов предотвращает несоответствующее деление клеток, содержащих потенциально мутагенную, поврежденную ДНК. Белок p53 может уничтожать клетки путем двойного зависимого от транскрипции и независимого от транскрипции воздействия в ядре и в митохондрии. Показано, что концентрации белка p53 в клетках являются одним из наиболее важных факторов, определяющих его воздействие. В нормальных не подвергающихся стрессу клетках p53 представляет собой чрезвычайно нестабильный белок, отличающийся периодом полужизни, находящимся в диапазоне от 5 до 30 мин, концентрация которого в клетках является чрезвычайно низкой вследствие постоянного разложения, в основном опосредуемого с помощью MDM2. В отличие от этого отличительным признаком многих стрессовых процессов в клетках, таких как повреждение ДНК, гипоксия, укорачивание теломер и активация онкогена, является быстрая стабилизация p53 вследствие блокирования его разложения. Установлено, что MDM2 является основным клеточным антагонистом p53, ограничивающим действие p53, как опухолевого супрессора. Moll and Petrenko, *Mol. Cancer Res.* 2003, 1:1001.

MDM2 транскрипционно активируется посредством p53 и MDM2, в свою очередь, ингибирует активность p53 по меньшей мере по трем механизмам. Wu et al., *Genes Dev.* 1993, 7:1126. Во-первых, белок MDM2 непосредственно связывается с трансактивационным доменом p53 и, таким образом, ингибирует опосредуемую p53 трансактивацию. Во-вторых, белок MDM2 содержит сигнальную последовательность экспорта из ядра и при связывании с p53 индуцирует экспорт p53 из ядра, предотвращая связывание p53 с целевыми ДНК. В-третьих, белок MDM2 является Е3-убиквитинлигазой и при связывании с p53 может способствовать разложению p53.

Активность соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение белка MDM2 или его мутанта, и/или его ингибитора, можно определить *in vitro*, *in vivo* или с использованием линии

клеток. Исследования *in vitro* включают исследования, в которых определяют ингибирование активности и/или последующих функциональных последовательностей активированного белка MDM2 или его мутанта. Альтернативно, в исследованиях *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться с белком MDM2. Связывание ингибитора можно определить путем проводимого до связывания введения в ингибитор радиоактивной метки, выделения комплекса ингибитор/MDM2 и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно, связывание ингибитора можно определить путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с белком MDM2, связанным с известными радиолигандами. Типичные исследования *in vitro* и *in vivo*, предназначенные для исследования ингибитора MDM2, включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Zhange et al., "Fluorescence polarization assay and inhibitor design for MDM2/p53 interaction" *Anal. Biochem.* 2004, 333(1):138; Herman et al., "Discovery of Mdm2-MdmX E3 Ligase Inhibitors Using a Cell-Based Ubiquitination Assay" *Cancer Discovery.* 2011, 1(4):312. Подробное описание исследований соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение белков MDM2 или их мутантов, и/или их ингибитора, приведено в представленных ниже примерах.

Типичные малые молекулы-ингибиторы, которые направленно действуют на взаимодействие p53-MDM2, могут являться эффективными при лечении рака и других заболеваний. См. публикацию Chene, *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3:102 and Vassilev et al., Science 2004, 303:844. Антагонисты взаимодействия p53-MDM2 описаны в патентах U.S. №№ 7759383; 7737174; 8518984; 8680132; 8629141; 6617346; 6734302; 7132421; 7425638; 7579368; 7060713; 7553833; 6916833; 7495007; 7638548; 7576082; 7625895 и 7083983; и в публикациях заявок на патенты U.S. №№ 2005/0288287; 2009/0143364; 2009/0312310; 2006/0211718; 2010/0048593; 2005/0227932; 2008/0261917; 2009/0227542; 2008/0171723; 2006/0211757; 2005/0137137; 2002/0132977 и 2009/0030181, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

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

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

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются средствами, обеспечивающими разложение белка MDM2, и/или его ингибиторами, и поэтому они применимы для лечения одного или большего количества нарушений, связанных с активностью белка MDM2. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредуемого с помощью MDM2 нарушения, включающему стадию введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

При использовании в настоящем изобретении термины "опосредуемые с помощью MDM2" нарушения, заболевания и/или патологические состояния означают любое заболевание или другое болезненное состояние, для которого известно, что в нем играет роль белок MDM2 или его мутант. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или большего количества заболеваний, для которых известно, что в них играет роль белок MDM2 или его мутант.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или большего количества нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак, нейродегенеративное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунные патологические состояния,

включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

Заболевания и патологические состояния, поддающиеся излечению с помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рак (см., например, публикацию Vassilev, *Trends in Mol. Med.* 2007, 13(1):23), диабет (см., например, публикацию Secchiero et al., *Acta Diabeto.* 2013, 50:899), сердечно-сосудистое заболевание, вирусное заболевание (см., например, публикацию Yang et al., *Protein & Cell* 2013, 4:71), аутоиммунные заболевания, такие как красная волчанка (см., например, публикацию Thomasova et al., *Неоплазия* 2012, 14(12):1097) и ревматоидный артрит (см., например, публикацию Zhang et al., *Int. Immunopharm.* 2016, 30:69), аутовоспалительные синдромы, атеросклероз (см., например, публикацию Ihling et al., *J. Pathol.* 1998, 185(3):303), псориаз (см., например, публикацию Assmann et al., *Rheumatol. Int.* 2010, 30:1273), аллергические нарушения (см., например, публикацию Han et al., *J. Invest. Dermatol.* 2014, 134(10):2521), воспалительную болезнь кишечника (см., например, публикацию Zimmer et al., *Digestion* 2019, 81:246), воспаление (см., например, публикацию Ebrahim et al., *Histol. Histopathol.* 2015, 31(11):1271), острую и хроническую подагру и подагрический артрит, неврологические нарушения (см., например, публикацию Engel et al., *Brain* 2013, 136(2):577), метаболический синдром, иммунодефицитные нарушения, такие как СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) (см., например, публикацию Izumi et al., *Retrovirology* 2009, 6:1), деструктивные нарушение костей (см., например, публикацию Jatiani et al., *Genes & Can.* 2011, 1(10):979), остеоартрит (см., например, U.S. Pat. No. 9,993,472), пролиферативные нарушения (см., например, U.S. Pat. No. 8,658,170), макроглобулинемию Вальденстрема, инфекционные заболевания, такие как сепсис (см., например, публикацию Kleiman et al., *Am. J. Surg.* 2009, 197(1):43), патологические состояния, связанные с гибелью клеток, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, и нарушения ЦНС у пациента. В одном варианте осуществления являющегося человеком пациента лечат соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем, где указанное соединение

содержится в количестве, достаточном для измеримого разложения и/или ингибирования белка MDM2 или его мутанта.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, со́лидная опухоль, несо́лидная опухоль, карцинома головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома, желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома, вызванное IL-1 нарушение, вызванное MyD88 нарушение, вялотекущая или неактивная множественная миелома, или злокачественные заболевания крови (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДК-В-КЛ), ДК-В-КЛ с А-В-К (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с фенотипом активированных В-клеток), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения доброкачественного пролиферативного нарушения, такого как, но не ограничиваясь только ими, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли кости, опухоли головного и спинного мозга, опухоли века и глазницы, гранулему, липому, менингиому, полиэндокринную неоплазию, полипы в носу,

опухоли гипофиза, пролактиному, ложную опухоль головного мозга, себорейный кератоз, полипы в желудке, узлы в щитовидной железе, кистозные неоплазии поджелудочной железы, гемангиомы, узелки, полипы и кисты голосовых связок, болезнь Кастлемана, хроническую пилонидальную болезнь, дерматофиброму, киету сальной железы, пиогенную гранулему и синдром юношеского полипоза.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы лечения патологического состояния или заболевания, проводимые путем введения нуждающемуся в нем индивидууму, например, человеку, соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. Представляющим интерес заболеванием или патологическим состоянием является поддающееся лечению путем разложения белков MDM2, например, рак, хроническое аутоиммунное нарушение, воспалительное патологическое состояние, пролиферативное нарушение, сепсис или вирусная инфекция. Настоящее изобретение также относится к способам предотвращения пролиферации нежелательных пролиферирующих клеток, например, при раке, у субъекта, включающим введение субъекту, для которого существует опасность развития патологического состояния, характеризующегося наличием нежелательных пролиферирующих клеток, соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, уменьшает пролиферацию нежелательных клеток путем индуцирования апоптоза в этих клетках.

Гиперактивность MDM2, возникающая вследствие амплификации / сверхэкспрессирования или мутационной инактивации локуса ARF, ингибирует функцию p53 дикого типа и может привести к развитию целого ряда раковых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления гиперактивность MDM2, которую можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, проявляется в раковом заболевании человека. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание человека, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи и рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рак надпочечников, ацинарно-клеточная карцинома, невринома слухового нерва, акрально-пятнистая меланома, акроспирома, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, аденома, аденоматоидная одонтогенная опухоль, аденосквамозная карцинома, неоплазия жировой ткани, адренокортикальная карцинома, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, связанная со СПИД лимфома,, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягких тканей, амелобластическая фиброма, анапластическая крупноклеточная лимфома, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиомиолипома, ангиосаркома, астроцитома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, В-клеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфома Беркитта, рак молочной железы, рак головного мозга, карцинома, карцинома *in situ*, карциносаркома, хрящевая опухоль, цементома, миелоидная саркома, хондрома, хордома, хориокарцинома, папиллома хориоидного сплетения, светлоклеточная карцинома почки, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дего, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, дисгерминома, эмбриональная карцинома, неоплазия эндокринных желез, эндодермальная опухоль, связанная с энтеропатией Т-клеточная лимфома, рак пищевода, эмбрион в эмбрионе, фиброма, фибросаркома, фолликулярная лимфома, фоликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврома, желудочно-кишечный рак, герминома, хориокарцинома матки, гигантоклеточная фибробластома, гигантоклеточная опухоль кости, глиальная опухоль, мультиформная глиобластома, глиома, глиоматоз головного мозга, глюкагонома, гонадобластома, гранулезоклеточная опухоль, гинандробластома, рак желчного пузыря, рак желудка, волосатоклеточный лейкоз, гемангиобластома, рак головы и шеи, гемангиоперицитома, гемобластоз, гептобластома, гепатоспленическая Т-

клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, инвазивная лобулярная карцинома, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, летальная карцинома средней линии, лейкоз, опухоль из лейдиговских клеток, липосаркома, рак легких, лимфангиома, лимфангиосаркома, лимфоэпителиома, лимфома, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, MALT-лимфома (лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек), злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, злокачественная тритоновая опухоль, лимфома из клеток зоны мантии, В-клеточная лимфома краевой зоны, тучноклеточный лейкоз, медиастинальная герминома, медуллярная карцинома молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, меланома, менингиома, рак из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатическая уротелиальная карцинома, смешанная опухоль Мюллера, муцинозная опухоль, множественная миелома, неоплазия мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидная липосаркома, миксома, миксосаркома, носоглоточная карцинома, невринома, нейробластома, нейрофиброма, неврома, нодулярная меланома, рак глаза, олигоастроцитома, олигодендроглиома, онкоцитома, менингиома оболочки зрительного нерва, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, остеосаркома, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиома, пинеалобластома, пинеоцитома, питуицитома, аденома гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитома, полиэмбриома, лимфобластная лимфома из предшественник Т-клеток, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная выпотная лимфома, первичный рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксома брюшины, почечноклеточная карцинома, медуллярная карцинома почки, ретинобластома, рабдомиома, рабдомиосаркома, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркома, шванноматоз, семинома, опухоль из клеток Сертоли, гонадные стромальные опухоли зародышевых тяжей, перстневидно-клеточная карцинома, рак кожи, опухоли малых круглых синих клеток, мелкоклеточная карцинома, саркома мягкой ткани, соматостатинома, эпителиома мошонки, опухоль спинного мозга, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, плоскоклеточная карцинома, синовиальная саркома, болезнь Сезари, рак тонкой

кишки, сквамозная карцинома, рак желудка, Т-клеточная лимфома, тестикулярный рак, текаклеточный рак щитовидной железы, переходно-клеточная карцинома, рак гортани, рак мочевого протока, рак мочеполовой системы, уротелиальная карцинома, увеальная меланома, рак матки, веррукозная карцинома, глиома зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Вартина и опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления раком является лейкоз, например, лейкоз, выбранный из числа следующих: острый моноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз и недифференцированный лейкоз (НДЛ). В другом варианте осуществления раком является NUT-карцинома средней линии. В другом варианте осуществления раком является множественная миелома. В другом варианте осуществления раком является рак легких, такой как мелкоклеточный рак легких (SCLC). В другом варианте осуществления раком является нейробластома. В другом варианте осуществления раком является лимфома Беркитта. В другом варианте осуществления раком является рак шейки матки. В другом варианте осуществления раком является рак пищевода. В другом варианте осуществления раком является рак яичников. В другом варианте осуществления раком является колоректальный рак. В другом варианте осуществления раком является рак предстательной железы. В другом варианте осуществления раком является рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения трижды негативного рака молочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (ЗООПН) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака поджелудочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

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

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

Профилактическая эффективность при лечении астмы проявляется в виде сниженной частоты или тяжести симптоматического приступа, например, острого астматического или бронхосуживающего приступа, улучшении функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она также может проявляться в виде уменьшения потребности в другом, симптоматическом лечении, например, в лечении симптоматического приступа или предназначенном для ограничения или подавления симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительном или бронхорасширяющем. Профилактическая эффективность при лечении астмы, в частности, может проявляться у субъектов, подверженных "утренним

приступам". "Утренний приступ" является установленным астматическим синдромом, обычным для значительной доли страдающих астмой и характеризующимся приступом астмы, происходящим, например, примерно от 4 до 6 часов утра, т.е. в период времени, обычно значительно удаленный от момента предыдущего введения симптоматического противоастматического средства.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения других воспалительных или обструктивных заболеваний и патологических состояний дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, и они включают острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции. Настоящее изобретение также применимо для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

Что касается их противовоспалительной активности, в особенности, в отношении ингибирования активации эозинофилов, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения связанных с эозинофилами нарушений, например, эозинофилии, в частности, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей (например, включающих болезненную инфильтрацию эозинофилов тканей легких), включая гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей,

проявляющихся после синдрома Леффлера или одновременных с ним; эозинофильной пневмонии; заражения паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию); бронхолегочного аспергиллеза; нодозного полиартериита (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилами нарушений, влияющих на дыхательные пути, вызванных реакцией на лекарственное средство.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения воспалительных или аллергических патологических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, таких как заболевания или патологические состояния, включающие воспалительный компонент, например, для лечения заболеваний и патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системной красной волчанки; ревматоидного артрита, полихондрии; склеродермии; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; злокачественной миастении, синдрома Стивенса-Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), синдрома раздраженной толстой кишки, целиакии, периодонтита, болезни гиалиновых мембран, заболевания почек, гломерулярного заболевания, алкогольного заболевания печени, рассеянного склероза, эндокринной

офтальмопатии, болезни Грейвса, саркоидоза, альвеолита, хронического гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего), синдрома Шегрена, сухого кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита, криопирин-ассоциированного периодического синдрома, нефрита, васкулита, дивертикулита, интерстициального цистита, гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), хронического гранулематоза, эндометриоза, вызванного лептоспирозом заболевания почек, глаукомы, заболевания сетчатки, старения, головной боли, боли, комплексного регионального болевого синдрома, гипертрофии сердца, атрофии мышц, нарушений катаболизма, ожирения, замедленного роста плода, гиперхолестеринемии, заболевания сердца, хронической сердечной недостаточности, мезотелиомы, ангидротической эктодермальной дисплазии, болезни Бехчета, недержания пигмента, болезни Педжета, панкреатита, синдрома наследственной периодической лихорадки, астмы (аллергической и неаллергической, слабой астмы, астмы средней тяжести, тяжелой астмы, бронхиальной астмы и астмы напряжения), острого поражения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, эозинофилии, гиперчувствительности, анафилаксии, синусита, аллергического заболевания глаз, вызванных диоксидом кремния заболеваний, ХОЛЗ (уменьшения поражения, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевания легких, муковисцидоза, вызванного кислотой поражения легких, легочной гипертензии, полиневропатии, катаракт, воспаления мышц в сочетании с системным склерозом, миозита с включенными тельцами, злокачественной миастении, тиреоидита, болезни Аддисона, красного плоского лишая, диабета типа 1 или диабета типа 2, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха,

гепатита, гнойного гидраденита, иммуноглобулин-А-нефропатии, интерстициального заболевания легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является заболевание кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи выбрано из числа следующих: контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, листовидная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз и другие воспалительные или аллергические патологические состояния кожи.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (СЮИА), криопирин-ассоциированного периодического синдрома (КАПС) и остеоартрита.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является опосредуемое с помощью TH17 заболевание. В некоторых вариантах осуществления опосредуемое с помощью TH17 заболевание выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза и воспалительной болезни кишечника (включая болезнь Крона или язвенный колит).

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из синдрома Шегрена, аллергических

нарушений, остеоартрита, патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, и заболеваний поражающих нос, таких как аллергический ринит.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, обычно возникающего в связи с трансплантацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, обычно возникающее в связи с трансплантацией, выбрано из трансплантации органа, отторжения трансплантата органа и реакции "трансплантат против хозяина".

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения синдромов системного воспалительного ответа, таких как вызванный ЛПС (липополисахарид) эндотоксический шок и/или вызванный бактериями сепсис, проводимому путем введения нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, предпочтительно человеку, соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вирусных инфекций и заболеваний. Примеры вирусных инфекций и заболеваний, которые лечат с применением соединений и способов, описанных в настоящем изобретении, включают вирусы, содержащие ДНК на основе эписомы, включая, но не ограничиваясь только ими, вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирус Эпштейна-Барра, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В и вирус гепатита С.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу модулирования метилирования белка, экспрессии гена, пролиферации клеток, дифференциации клеток и/или апоптоза *in vivo* при заболеваниях, указанных выше, в частности, при раке, воспалительном заболевании и/или вирусном заболевании, проводимому путем введению субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу регулирования активности эндогенного или гетерологичного промотора, проводимому путем введения клеток во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего определениям, приведенным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, или сольвата для

приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения пролиферативного заболевания, воспалительного заболевания, обструктивного респираторного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания или нарушения, обычно возникающего в связи с трансплантацией.

Комбинированные средства лечения

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в комбинации с соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно вводить дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

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

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

Приведенные в качестве примеров средства, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно объединить с включающими, но не ограничивающимися только ими, следующие: средства лечения болезни Альцгеймера, такие как арицепт® и экселон®; средства лечения ВИЧ, такие как ритонавир; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства лечения рассеянного склероза (РС), такие как интерферон бета (например, авонекс® и ребиф®), копаксон® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и сингуляр®; средства лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, антагонист рецептора IL-1, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства лечения заболевания печени, такие кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые продлевают действие или улучшают фармакокинетические характеристики, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т.е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

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

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

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, не превышает количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество дополнительного терапевтического средства в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Одно или большее количество других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или большее количество других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, и могут быть смешаны с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их

введениями, равный, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят с использованием режима введения нескольких дозированных форм через промежуток времени между их введениями, равный более 24 ч.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или его можно вводить до или после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Подходящие терапевтические средства более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить за количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до введения терапевтического средства. В других вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить через количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после введения терапевтического средства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, нарушения или патологического состояния, проводимому путем введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств. Такими дополнительными терапевтическими средствами могут являться малые молекулы или рекомбинантные биологические средства и они включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (юлорик®), сульфасалазин (азульфидин®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и

хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумабпэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1", такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), канакинумаб (иларис®), ингибиторы Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против Т-клеток", такие как абатацепт (оренциа®), средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, антихолинергические или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), сингуляр®, бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА (гидрофторалкан), провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметерол-ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®) и флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт®, дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®),

эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®), эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®) в комбинации с леналидомидом (ревлимид®) или любую их комбинацию (комбинации).

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., сульфасалазина (азульфидин®), противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексата (ревматрекс®), солей золота, таких как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и

ауранофин (ридаура®), D-пеницилламина (депен® или купримин®), азатиоприна (имуран®), циклофосфамида (цитоксан®), хлорамбуцила (лейкеран®), циклоспорина (сандиммун®), лефлуномида (арава®) и средств "против TNF", таких как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб-пэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средств "против IL-1", таких как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), антител, таких как ритуксимаб (ритуксан®), средств "против Т-клеток", таких как абатацепт (оренциа®), и средств "против IL-6", таких как тоцилизумаб (актемра®).

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительной болезни кишечника, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из мезаламина (азакол®) сульфасалазина

(азульфидин®), противодиарейных средств, таких как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средств, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительных средств, таких как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, и антихолинергических или антиспазматических средств, таких как дицикломин (бентил®), средств "против TNF", стероидов и антибиотиков, таких как флагил или ципрофлоксацин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из сингуляр®, бета-2-агонистов, таких как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергических средств, таких как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимых путем ингаляции кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®, кромолин-натрия (интал®), метилксантинов, таких как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, и антител к IgE, таких как омализумаб (ксолаир®).

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

преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфамида (цитоксан®), доксорубицина (гидродаунорубицин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения со́лидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного

или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфамида (цитоксан®), доксорубицина (гидродаунорубицин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинации.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДК-В-КЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфамида (цитоксан®), доксорубицина (гидродаунорубицин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из бортезомиба (велкаде®) и дексаметазона (декадрон®), ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK в комбинации с леналидомидом (ревлимид®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из хлорамбуцила (лейкеран®),

циклофосфамида (цитоксан®, неосар®), флударабина (флудара®), кладрибина (лейстатин®), ритуксимаба (ритуксан®), ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

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

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP, АДФ = аденозиндифосфат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из олапариба (линпарза®, AstraZeneca); рукапариба (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариба (зеджула®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из вориностата (золинза®, Merck); ромидепсина (истодакс®, Celgene); панобиностата (фаридак®, Novartis); белиностата (белеодак®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамида (эпидаза®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из палбоциклиба (ибранс®, Pfizer); рибоциклиба (кисквали®, Novartis); абемациклиба (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток. Утвержденные к применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело к CD20, арзерра®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, газива®, Genentech), ибритумомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, дарзалекс®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, унитуксин®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело к HER2, герцептин®, Genentech); адо-трастузумаб-

эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, кадцила®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, перьета®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело к CD30 - лекарственное средство, адцетрис®, Seattle Genetics).

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

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

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®, Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета или TGFß). Исследуемые мнгибиторы белков TGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое изучают в клинических исследованиях лечения различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления ингибитором белков TGF-бета является фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который используют в исследованиях меланомы (NCT00923169); почечноклеточной карциномы (NCT00356460) и немелкоклеточного рака легких (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является "ловушка" TGF-бета, такая как описанная в публикации Connolly et al. (2012)

Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним терапевтическим соединением, которое в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения со́лидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA, ранее MSB0011459X), который представляет собой биспецифичное соединение-"ловушку" по отношению к PD-L1/TGFß (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью гуманизированных антител IgG1 к PD-L1. слитых с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, который действует, как "ловушка" TGFß.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств выбрано из числа следующих: глембатумумаб-ведотин-монометил-ауристатин E (MMAE) (Celldex), антитело к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанное с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессирующийся при опухолях множества типов, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондезацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопертидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин,

NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

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

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления таксановое соединение выбрано из паклитакселя (таксол®, Bristol-Myers Squibb), доцетакселя (таксотер®, Sanofi-Aventis; доцефрез®, Sun Pharmaceutical), связанного с альбумином паклитакселя (абраксан®; Abraxis/Celgene), кабазитакселя (евтана®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является нуклеозидный ингибитор или терапевтическое средство, которое препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белков, репликации клеток или другим образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (алкилирующее средство для гуанидина, йонделис®, Janssen Oncology), мехлорэтамина (алкилирующее средство, валхлор®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (онковин®, Eli Lilly; винкасар®, Teva Pharmaceuticals; маркибо®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарство для алкилирующее средства - 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамида

(МТИК), темодар®, Merck); цитарабина для введения путем инъекции (ara-C, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующее средство, цееНУ®, Bristol-Myers Squibb; глеостин®, NextSource Biotechnology); азацитидина (пиримидин нуклеозидный аналог цитидина, видаза®, Celgene); омацетаксин-мепесукцината (сложный эфир цеталотаксина) (ингибитор протеинсинтазы, синрибо®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, элспар®, Lundbeck; эрвиназа®, EUSA Pharma); эрибулинмезилата (ингибитор микротрубочек, антимитотического средства на основе тубулина, халавен®, Eisai); кабазитакселя (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, евтана®, Sanofi-Aventis); капецетабина (ингибитор тимидилатсинтазы, кселода®, Genentech); бендамустина (бифункциональное производное мехлорэтамина, полагают, что оно образует промежуточные сшивки ДНК, треанда®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетический аналог эпотилона B, ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, иксемпра®, Bristol-Myers Squibb); неларабина (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, арранон®, Novartis); клорафабина (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, клорал®, Sanofi-Aventis); и трифлуридина и типирацила (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, лонсурф®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Утвержденные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (авастин®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (цирамза®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный, как VEGF Trap (залтрап®; Regeneron/Sanofi): ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (стиварга®, Bayer); вандетаниб (капрелса®, AstraZeneca); акситиниб (инлита®, Pfizer); и ленватиниб (ленвима®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (неваксар®, Bayer AG и Onyx); дабрафениб (тафинлар®, Novartis) и вемурафениб (зелбораф®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (котеллик®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (мекинист®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (глеевек®,

Novartis); нилотиниб (тасигна®, Novartis); дасатиниб (сприцел®, BristolMyersSquibb); босутиниб (босулиф®, Pfizer) и понатиниб (айклусиг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (иресса®, AstraZeneca); эрлотиниб (таркева®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (тайкерб®, Novartis); афатиниб (гилотриф®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca) и бригатиниб (алунбриг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Мет и VEGFR2, такие как кабозанитиб (кометрик®, Exelexis); и ингибиторы множества киназ, такие как сунитиниб (сутент®, Pfizer); пазопаниб (вотриент®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (ксалкори®, Pfizer); церитиниб (зикадия®, Novartis) и алектиниб (алекенза®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (имбрувика®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (ридапт®, Novartis).

Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaecuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиаураниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); руксолитиниб (якафи®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизатиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения отторжения трансплантата органа или реакции "трансплантат против хозяина", включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из стероидов, циклоспоринв, FK506, рапамицинв, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем

изобретении, и ингибитора BTK, где заболевание выбрано из следующих: воспалительная болезнь кишечника, артрит, системная красная волчанка (СКВ), васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоимунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаясу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативная дистония, мембранозная гломерулонефропатия, эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, нейромиотомия, склеродермия, вульводиния, гиперпролиферативное заболевание, отторжение трансплантированных органов или тканей, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известный, как ВИЧ), диабет типа 1, реакция "трансплантат против хозяина", трансплантация, трансфузия, анафилаксия, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит, астма, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриоаденит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин-А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит,

перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит, В-клеточное пролиферативное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазмаклеточная миелома), неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, плазмоцитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулематоз, рак молочной железы, рак предстательной железы или рак тучных клеток (например, мастоцитома, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома, мастоцитоз), рак кости, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, заболевания костей и суставов, включая, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак кости, метастазирование в кости, тромбоэмболическое нарушение (например, инфаркт миокарда, стенокардия, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторная ишемия, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение трансплантата ткани, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких

(ХОЛЗ), аутоиммунное плюригландулярное заболевание (также известное, как аутоиммунный плюригландулярный синдром), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, грибовидный микоз, острые воспалительные ответы (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемическое/реперфузионное поражение) и болезнь Грейвса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное нарушение, ангиогенное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, связанное с гормонами заболевание, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение и нарушение ЦНС.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома или со́лидная опухоль головного мозга, почек (например,

почечноклеточная карцинома (ПКК)), печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома или желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, или опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, лимфомы (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую лимфому (также называющуюся болезнью Ходжкина)), карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома или лейкоз, заболевания, включающие синдром Коудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Банаяна-Зонана, или заболевания, в которых аберрантно активирован путь PI3K/PKB, астма любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астма и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции, бронхит любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз,

синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, заражение паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию), бронхолегочный аспергиллез, нодозный полиартериит (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильная гранулема и связанные с эозинофилами нарушения, поражающие дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственное средство, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, красная волчанка, обыкновенная пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит, и воспалительное заболевание, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, злокачественная миастения, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическое спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), рестеноз, кардиомегалия, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар и застойная сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемия головного мозга, и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата и гипоксией.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фосфатидилинозит-3-

киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K выбран из иделалисиба (зиделиг®, Gilead), алпелисиба (BYL719, Novartis), таселизиба (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилизиба (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлизиба (BAY806946, Bayer); дувелисиба (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

Соединения и композиции, соответствующие способу, предлагаемому в настоящем изобретении, можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести рака, аутоиммунного нарушения, пролиферативного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, связанного с костями нарушения, заболевания печени или нарушения сердечной деятельности. Точное необходимое количество будет разным для разных субъектов и зависит от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного средства, пути его введения и т.п. Для облегчения введения и равномерности дозировки соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовить в виде разовых дозированных форм. Выражение "разовая дозированная форма" при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию средства, подходящую для подвергающегося лечению пациента. Однако следует понимать, что полную суточную дозу соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, определяет лечащий врач в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Конкретная доза, эффективная для каждого конкретного пациента или организма, будет зависеть от ряда факторов, включая подвергающееся лечению нарушение и тяжесть нарушения, активность конкретного использующегося соединения, конкретную использующуюся композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного использующегося соединения, продолжительности лечения, лекарственных средств, использующихся в комбинации с конкретным использующимся соединением или совместно с ним, и подобных факторов, хорошо известных в медицине. Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

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

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

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых

носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, соответствующий ФСША (Фармакопея США), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Препараты для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

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

Композициями, предназначенными для ректального или вагинального введения, предпочтительно являются суппозитории, которые можно приготовить

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

Твердые дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или a) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камель акации, c) влагоудерживающими веществами, такими как глицерин, d) агентами, обеспечивающим распадаемость, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями впитывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, пропанол и моностеарат гликоля, h) впитывающими средствами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может включать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. Они

необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие высокой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также можно использовать в микрокапсулированном виде с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут включать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазывающие вещества, предназначенные для изготовления таблеток, и другие средства, использующиеся для изготовления таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут включать буферные агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска.

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

приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферными веществами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, капли для ушей и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входит применение чрескожных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно изготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к а способу ингибирования активности или разложения MDM2 или его мутанта в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

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

Ингибирование активности и/или разложение белка MDM2 или его мутанта в биологическом образце применимо для целого ряда целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются только ими, переливание крови, трансплантацию органа, хранение биологического образца и биологические исследования.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу разложения и/или ингибирования активности MDM2 или его мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, опосредуемого с помощью MDM2 или его мутантом, у нуждающегося в нем пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

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

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно успешно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондезацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно

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

Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостеронв в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан, и, в частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоглутетимид, роглетимид, пироглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан выпускается под торговым названием аромазин™. Форместан выпускается под торговым названием лентарон™. Фадрозол выпускается под торговым названием афема™. Анастрозол выпускается под торговым названием аримидекс™. Летрозол выпускается под торговыми названиями фемара™ или фемар™. Аминоглутетимид выпускается под торговым названием ориметен™. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор

ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормонально-рецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором mTOR является эверолимус (афинитор®, Novartis); темсиролимус (торизел®, Pfizer) и сиролимус (рапамун®, Pfizer).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из эксеместана (аромазин®, Pfizer); анастазола (аримидекс®, AstraZeneca) и летрозола (фемара®, Novartis).

Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое противодействует воздействию эстрогена на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид. Тамоксифен выпускается под торговым названием нолвадекс™. Ралоксифенгидрохлорид выпускается под торговым названием эвиста™. Фулвестрант можно вводить в выпускающейся под торговым названием фазлодекс™ форме. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая хемотерапевтическое средство, которое является антиэстрогеном, является особенно полезной для лечения эстрогенных рецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

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

Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно

вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар™. Топотекан выпускается под торговым названием гикамптин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный препарат, такой как каеликс™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны - митоксантрон и лосоксантрон, и подофиллотоксины - этопозид и тенипозид. Этопозид выпускается под торговым названием этопофос™. Тенипозид выпускается под торговым названием VM 26-бристол. Доксорубицин выпускается под торговым названием акрибластин ™ или адриамицин™. Эпирубицин выпускается под торговым названием фарморубицин™. Идарубицин выпускается под торговым названием заведос™. Митоксантрон выпускается под торговым названием новантрон.

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

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

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

Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин выпускается под торговым названием кселода™. Гемцитабин выпускается под торговым названием гемзар™.

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

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

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

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

FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как, мидостаурин; примеры других соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1; перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматинибмезилат (глеевек™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)-энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4{[(2,5дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности, ими являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора EGF, например, рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с относящимися к EGF или EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (эрбутукс™), иресса, тарцева, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецептора c-Met, в особенности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность одной или большего количества киназ являющихся представителями семейства JAK

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

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

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

Термин "ингибитор PI3K" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназ, включая, но не ограничиваясь только ими PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-

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

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

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

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

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

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

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

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

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

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

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

Термин "бисфосфонаты" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, риседроновую и золендроновую кислоту. Этридроновая кислота выпускается под торговым названием дидронел™. Клодроновая кислота выпускается под торговым названием бонефос™. Тилудроновая кислота выпускается под торговым названием скелид™. Памидроновая кислота выпускается под торговым названием аредиа™. Алендроновая кислота выпускается под торговым названием фосамакс™. Ибандроновая кислота выпускается под торговым названием бондранат™. Риседроновая кислота выпускается под торговым названием актонел™. Золендроновая кислота выпускается под торговым названием зомета™.

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

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

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

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

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

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

Термин "ингибитор протеосомы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы, включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде™), карфилзомиб (кипролис®, Amgen) и иксазомиб (нинларо®, Takeda), и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или "ингибитор MMP"

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

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

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

Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную (АТФаза = аденозинтрифосфатаза) активность HSP90; разрушающие направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеосомы. Соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, например, 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина, другие родственные гелданамицину соединения, радицикол и ингибиторы HDAC.

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

Для лечения острого миелолейкоза (ОМЛ) соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять в комбинации со стандартными средствами лечения лейкоза, в особенности, в комбинации с терапевтическими средствами, применяющимися для лечения ОМЛ. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применимыми для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412.

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

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

"Антагонисты соматостатинового рецептора" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые направленно действуют,

воздействуют или ингибируют соматостатиновый рецептор, такие как октреотид и SOM230.

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

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

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазинсукцинат; ангиостатин™; эндостатин™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или антитела к VEGF, или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитела к VEGFR-2 IgGI, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастин™).

"Фотодинамическая терапия" при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используют определенные химические вещества, известные, как фотосенсибилизирующие соединения, применяющиеся для

лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как визудин™ и порфимер натрия.

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

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

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

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических соединений, предназначенных для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, предпочтительно для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в настоящем изобретении, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в качестве средств, обеспечивающих снижение необходимой дозы или ослабление возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно, одновременно с введением другого лекарственного вещества или после его введения. Соответственно, в объем настоящего изобретения входит комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или

противокашлевым лекарственным веществом, указанное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или в разных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, беклометазондипропионат, флутиказонпропионат, циклезонид или мометазонфуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB4, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE4, такие как циломиласт (арифло®, GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A2a; антагонисты A2b и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как албутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол-фенотерол, прокатерол и, в особенности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинергические или антимускариновые соединения, в частности, ипратропийбромид, окситропийбромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

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

Другими полезными комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности, с антагонистами CCR-5, такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-

ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминийхлорид (TAK-770).

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

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

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможная комбинированная терапия представляет собой прием фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества других терапевтических соединений поочередно или независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Кроме того, или дополнительно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить, в особенности, для лечения опухоли, в комбинации с проведением химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, фототерапии, хирургического вмешательства, или использовать их комбинации. Также возможно применение длительной терапии в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже профилактическая химиотерапия, например, для пациентов, находящихся в группе риска.

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют

режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

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

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

В композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, могут действовать синергетически. Поэтому количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в таких композициях, является меньшим, чем в количество, необходимое при монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В случае таких композиций можно вводить дозу дополнительного терапевтического средства, равную 0,01-1000 мкг/кг массы тела/сутки.

Количество одного или большего количества других терапевтических средств, содержащихся в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, может не превышать количество, которое обычно вводят при использовании

композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество одного или большего количества других терапевтических средств в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество терапевтических средств вводят при дозе, составляющей примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, или примерно 95% от обычно вводимого количества этого средства. При использовании в настоящем изобретении выражение "обычно вводимое" означает количество утвержденного FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) терапевтического средства, которое утверждено FDA для дозировки в соответствии с листком-вкладышем.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции также можно включить в композиции, предназначенные для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовали для предотвращения рестеноза (повторное сближение стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвержены риску образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или ослабить путем предварительного нанесения на устройство покрытия из фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием из соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Типичные иммуноонкологические средства

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое средство" означает средство, которое является эффективным для усиления,

стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может обеспечить синергетический эффект при лечении рака.

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

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

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Представителями другого семейства связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, являются молекулы семейства TNF, которые связываются с рецепторами, родственными представителям семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13/169264; WO14/036357).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из следующих: агонистические средства, которые окружают лигандами позитивные совместно стимулирующие рецепторы, блокирующие средства, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих рецепторов, антагонисты и одно или большее количество средств, которые системно увеличивают частоту образования противоопухолевых Т-клеток, средства, которые воздействуют на отдельные пути подавления иммунного ответа в микросреде опухоли (например, объединение ингибирующих рецепторов в блоки

(например, взаимодействие PD-L1/PD-1), уменьшение количества или ингибирование Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или путем уменьшения количества *ex vivo* с использованием покрытых антителами к CD25 гранул), ингибирование метаболических ферментов, таких как IDO, или обращение/предотвращение деятельности или уменьшение количества Т-клеток), и средства, которые приводят в действие активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CTLA-4 являются антагонистическое антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к CTLA-4 является ервой (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем вливания. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с рецептором программируемой гибели 1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-1 являются антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к PD-1 является опдиво (ниволумаб), кейтруда (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством может являться пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с фрагментом Fc, содержащимся в IgG1, называющийся AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-L1 являются антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антителом к PD-L1 является MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/079174).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонистом LAG-3 являются антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антителом к LAG3 является BMS-986016 (WO10/019570, WO14/008218) или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO09/044273).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонистом CD137 (4-1BB) является агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD137 является урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом GITR является агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антителом к GITR является BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) или MK-4166 (WO11/028683).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte); индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиба (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермента, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонистом OX40 является агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антителом к OX40 является MEDI-6383 или MEDI-6469.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L являются антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L является RG-7888 (WO06/029879).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CD40 являются антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD40 является лукатумумаб или дацетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD27 является агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD27 является варилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является MGA271 (антитело к B7H3) (WO11/109400).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изсатуксимам, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является иммуностимулирующее средство. Так, например, антитела, блокирующие ингибирующие оси PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные оказывающие воздействие на опухоль Т-клетки и в клинических исследованиях при проведении гистологии показано, что они индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в случае увеличивающегося количества опухолей, включая опухоли некоторых типов, для которых обычно считается, что они не являются чувствительными к иммунотерапии. См, например, публикацию Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. Показано, что антитело к PD-1, ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), обладает способностью увеличивать общую выживаемость для пациентов,

страдающих ПКК (почечноклеточная карцинома), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после антиангиогенной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство, в частности, индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенолмебутат (пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является противораковая вакцина. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из числа следующих: сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения бессимптомного или протекающего с минимальными симптомами метастатического устойчивого к кастрации (стойкого к гармону) рака предстательной железы; и талимоген-лагерпарепвек (имлигик®, BioVex/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитическое вирусное терапевтическое средство, утвержденное к применению для лечения нерезектабельных накожных, подкожных и узловых прорастаниях при меланоме. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа онколитических вирусных терапевтических средств, таких как пексастимоген-девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирус вакцины с недостатком тимидинкиназы (TK), разработанный для экспрессирования GM-CSF при печеночно-клеточной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), тип респираторно-кишечного орфанного вируса (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS, предназначен для лечения множества раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легких (HSCLC) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, разработанный для экспрессирования полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного по отношению к Т-клеточному рецептору белка CD3, при раке яичников (NCT02028117);

метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовирус, разработанный для экспрессирования GM-CSF при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы вакцин, разработанные для экспрессирования бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/симптрера йодида натрия человека (hNIS), соответственно, которые использовали в исследованиях перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рака фаллопиевых труб, рака яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус разработанный для экспрессирования GM-CSF при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), фактор роста ТК и вируса вакцины, лишенный вируса вакцины, разработанный для экспрессирования цитозиндезаминазы, которая может превращать пролекарство - 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство - 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, которые направленно действуют на с трудом поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), разработанный аденовирус обозначенный, как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вирус везикулярного стоматита (VSV), разработанный для экспрессирования гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно разработан для экспрессирования антигенов, предназначенных для усиления ответа антиген-специфичных Т-клеток $CD8^+$.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются Т-клетки, разработанные для экспрессирования химерного рецептора антигена или CAR. Т-Клетки, разработанные для экспрессирования такого химерного рецептора антигена называются CAR-Т-клетками.

Созданы CAR, которые состоят из связывающих доменов, которые могут быть образованы из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), образованных из моноклональных антител, специфичных по

отношению к антигенам клеточной поверхности, слитых с концевыми доменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета, содержащийся в TCR, который способен генерировать активирующий сигнал в Т-лимфоцитах. После связывания с антигеном такие CAR включаются в пути передачи эндогенных сигналов в эффекторных клетках и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми, которые инициирует комплекс TCR.

Так, например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетками являются такие, как описанные в патенте U.S. 8906682 (июнь; во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, включающие внеклеточный домен, содержащий антиген-связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса рецептора Т-клетка - рецептор антигена (такого как CD3-дзета). При экспрессировании CAR в Т-клетках он может перенаправить распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. В настоящее время проводят более 200 клинических исследований с использованием CAR-T при целом ряде показаний.
[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является активатор родственного рецептору ретиноевой кислоты орфанного рецептора γ (RORγt). RORγt является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и сохранении эффекторных Т-клеток подклассов CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) типа 17, а также в дифференциации IL-17, экспрессирующем субпопуляции клеток врожденного иммунитета, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления активатором RORγt является LYC-55716 (Lycera), который в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения со́лидных опухолей (NCT02929862).

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 является иммуностимулирующим CpG, который используют в исследовании В-клеточной, фолликулярной лимфомы и лимфомы других типов

лимфомы (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают в урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), моноклональное антитело к MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из числа следующих: элотузумаб, мифамуртид, агонист или активатор Toll-подобного рецептора и активатор RORγt.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15 (rhIL-15). rhIL-15 изучали в клинических исследованиях в качестве средства лечения меланомы и почечноклеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888), и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15, образующего комплекс с растворимым связывающим IL-15 белком альфа-цепи рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который прошел фазу 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантным интерлейкином человека 12 (rhIL-12) является NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа описанных в публикации Jerry L. Adams et. al., "Big

opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В одном варианте осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа средств, приведенных в качестве примера в Таблице 1 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, направленно действующая на иммуноонкологическую мишень, выбранную из перечисленных в Таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, выбранная из приведенных в Таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа малых молекул - иммуноонкологических средств, описанных в публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329, содержание которой во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, направленно действующее на пути, описанные в публикации Peter L. Toogood.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа описанных в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®). В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки

биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины и индуцируют повышенную регуляцию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS, находящихся в фоновых клетках. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки и это приводит к индуцированию лизиса фоновых клеток. В некоторых вариантах осуществления фоновые клетки находятся в со́лидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления лизис фоновых клеток происходит вблизи активированных с помощью BiTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают опухолевый специфический антиген (TAA) клеток негативного рака. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают клеток негативного рака EGFR. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются выращенные *ex vivo* инфильтрующиеся в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция биспецифических антител или химерные рецепторы антигенов (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухолевыми специфическими поверхностными антигенами (TAA).

Типичные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в настоящем изобретении.

Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении означает средства, применимые для предотвращения того, что раковые клетки не подвергаются воздействию иммунной системы пациента. Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен, как "истощение Т-клеток", которое возникает в результате постоянного воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в роли контрольных точек иммунного ответа, предназначенных для предотвращения неконтролируемых иммунных ответов.

PD-1 и совместно ингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных "привратников", которые позволяют внеклеточной информации определять, будет ли протекать развитие клеточного цикла и других внутриклеточных процессов передачи сигналов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1.Антитело к PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и предотвращает связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом блокируется способность опухоли подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является биологическое терапевтическое средство или малая молекула. В другом варианте осуществления ингибитором контрольных точек является моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью гуманизированное антитело, белок слияния или их комбинация. В другом варианте осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из числа следующих: CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В дополнительном варианте осуществления ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из числа следующих: CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцина или их комбинация. В другом варианте осуществления интерлейкином является IL-7 или IL-15. В предпочтительном варианте осуществления интерлейкином является гликозилированный IL-7. В дополнительном варианте осуществления вакциной является вакцина на основе дендритных клеток (ДК).

Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое со статистически значимым результатом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулы-ингибиторы или они могут включать антитела или их антиген-связывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их. Иллюстративные молекулы-контрольные точки, на которые можно направленно воздействовать путем блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (относится к семейству молекул CD2 и экспрессируется во всех NK-, γδ-клетках и Т-клетках памяти $CD8^+$-(αβ)), CD160 (также называющийся BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются только ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или большим количеством следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049, или ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелимумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело к OX40, моноклональное антитело к PD-Ll (антитело к B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PDl), CT-011 (антитело к PDl), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDLl), BMS- 936559 (антитело к PDLl), MPLDL3280A (антитело к PDLl), MSB0010718C (антитело к PDLl) и ипилимумаб (антитело к ингибитору контрольных точек CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ниволумаб (опдиво®), ипилимумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых

вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из ниволумаба (антитело к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаба (антитело к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилимумаба (антитело к CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаба (антитело к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca) и атезолизумаба (антитело к PD-L1, тецентрик®, Genentech).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ламбролизумаб (MK-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирилумаб, IPH2101, пембролизумаб (кейтруда®) и тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа являются REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, которое исследовали с участием пациентов, страдающих базально-клеточной карциномой (NCT03132636); HSCLC (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полностью гуманизированное антитело IgG1 к PD-L1, его используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, со́лидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и прогрессирующих или метастатических со́лидных опухолей. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к CTLA-4, который использовали в клинических исследованиях для ряда показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак

печени, крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) является антителом к CTLA4, которое проходит фазу 1 клинических исследований прогрессирующих сóлидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании сóлидных опухолей (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании сóлидных опухолей (NCT03099109). MBG453 (Novartis) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании прогрессирующих злокачественных опухолей (NCT02608268).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор иммунорецептора Т-клеток, содержащего домены Ig и ITIM, или TIGIT, иммунорецептор некоторых Т-клеток и NK-клеток. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed) моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, используют в исследовании глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), также является антителом к LAG-3 и его используют в исследовании злокачественных опухолей (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) является белком слияния LAG-3-Ig, его используют в исследованиях меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833) и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, агонисты которые

изучают в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях метастатического рака почки (NCT03092856), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к OX40, проходит фазу 1 исследования раковых заболеваний (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях прогрессирующих со́лидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), используют в исследованиях с участием пациентов, страдающих колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к OX40, используют в исследовании прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называющегося 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы (NCT02951156), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях меланомы и рака кожи (NCT02652455), и глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в клинических исследованиях, включают варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичников, колоректального рака, почечноклеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом (NCT01460134), и глиомы и астроцитомы (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцированного глюкокортикоидом рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics),

агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях злокачественной меланомы и других злокачественных со́лидных опухолей (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании со́лидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), молекула-агонистический гексамерный лиганд GITR, содержащий домен Fc IgG1 человека, используют в исследовании прогрессирующих со́лидных опухолей (NCT02583165).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого совместного стимулятора Т-клеток (ICOS, также известного, как CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS, используют в исследовании лимфомы (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02904226).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, используют в исследованиях лейкозов (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma), используют в исследованиях миеломы (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического концевого сегмента (KIR3DL2), используют в исследовании лимфомы (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47, ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях, включают ALX-

148 (Alexo Therapeutics), (SIRPa) антагонистического типа, который связывается с CD47 и предотвращает опосредуемую с помощью CD47/SIRPa передачу сигнала, проходит фазу 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный путем связывания N-концевого связывающего CD47 домена SIRPa с доменом Fc, содержащимся в IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращает передачу макрофагам его сигнала "не есть", проходит фазу 1 клинических исследований (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, используют в исследовании лейкозов (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), используют в исследованиях колоректальных неоплазий и со́лидных опухолей (NCT02953782), острого миелолейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02754141).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный, как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING,, которые изучают в клинических исследованиях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, используют в исследовании лимфомы (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, проходит фазу 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

В некоторых вариантах осуществления ингибирование/разложение MDM2 может существенно улучшить индуцируемую посредством ЦДН (циклические динуклеотиды) передачу сигнала STING и противоопухолевый иммунитет (Pei et al., *Can. Lett.* 2019, 450:110).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании

колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и сóлидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих сóлидных опухолей (NCT02829723).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, используют в исследованиях неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфолейкоза (NCT02557516).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

Ac:	ацетил
AcOH:	уксусная кислота
АЦН:	ацетонитрил
Ad:	адамантил
АИБН:	2,2'-азо-бис-изобутиронитрил
B_2Pin_2:	бис(пинаколято)дибор-4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)
БИНАФ:	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BH_3:	боран
Bn:	бензил
Boc:	трет-бутоксикарбонил
Boc_2O:	ди-трет-бутилдикарбонат

БПО:	бензоилпероксид
nBuOH:	н-бутанол
КДИ:	карбонилдиимидазол
ЦОД:	циклооктадиен
ДАБЦО:	1,4-диазобицикло[2.2.2]октан
ДАТС:	диэтиламинотрифторид серы
dba:	дибензилиденацетон
ДБУ:	1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЭ:	1,2-дихлорэтан
ДХМ:	дихлорметан
ДЭА:	диэтиламин
ДГП:	дигидропиран
ДИБАЛ-Н:	диизобутилалюминийгидрид
ДИПА:	диизопропиламин
ДИПЭА или ДИЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
ДМА:	N,N-диметилацетамид
ДМЭ:	1,2-диметоксиэтан
ДМАП:	4-диметиламинопиридин
ДМФ:	N,N-диметилформамид
ПДМ:	перйодинан Десса-Мартина
ДМСО:	диметилсульфоксид
ДФФА:	дифенилфосфорилазид
dppf:	1,1’-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC или EDCI:	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
ЭИ:	энантиомерный избыток
ИЭР:	ионизация электрораспылением
ЭА:	этилацетат
EtOAc:	этилацетат
EtOH:	этанол
МК:	муравьиная кислота
ч:	час(ы)
ГАТУ:	N,N,N’,N’-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат
HCl:	хлористоводородная кислота

ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
HOAc:	уксусная кислота
ЙБК:	2-йодоксибензойная кислота
ИПС:	изопропиловый спирт
KHMDS:	гексаметилдисилазид калия
K_2CO_3:	карбонат калия
АГЛ:	алюмогидрид лития
ДАЛ:	диизопропиламид лития
м-ХПБК:	мета-хлорпербензойная кислота
М:	молярная концентрация
MeCN:	ацетонитрил
MeOH:	метанол
Me_2S:	диметилсульфид
MeONa:	метилат натрия
MeI:	йодметан
мин:	минута (минуты)
мл:	миллилитры
мМ:	миллимолярная концентрация
ммоль:	миллимоли
МПа:	мегапаскаль
MOMCl:	метилхлорметиловый эфир
MsCl:	метансульфонилхлорид
МТБЭ:	метил-трет-бутиловый эфир
nBuLi:	н-бутиллитий
$NaNO_2$:	нитрит натрия
NaOH:	гидроксид натрия
Na_2SO_4:	сульфат натрия
NBS:	N-бромсукцинимид
NCS:	N-хлорсукцинимид
NFSI:	N-фторбензолсульфонимид
NMO:	N-метилморфолин-N-оксид
NMP:	N-метилпирролидин
ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
°C:	градусы Цельсия

Pd/C:	палладий на угле
$Pd(OAc)_2$:	ацетат палладия
ЗФФ:	забуференный фосфатом физиологический раствор
ПЭ:	петролейный эфир
$POCl_3$:	оксихлорид фосфора
PPh_3:	трифенилфосфин
PyBOP:	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат
отн.:	относительный
КТ:	комнатная температура
SEMCl:	хлорметил-2-триметилсилилэтиловый эфир
НЖХ:	надкритическая жидкостная хроматография
$SOCl_2$:	дихлорид серы
tBuOK:	трет-бутоксид калия
ТБАБ:	тетрабутиламмоний бромид
ТБАЙ:	тетрабутиламмоний йодид
ТЭА:	триэтиламин
Tf:	трифторметансульфонат
TfAA, АТФМС или Tf_2O:	ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
ТФК:	трифторуксусная кислота
ТИПС:	триизопропилсилил
ТГФ:	тетрагидрофуран
ТГП:	тетрагидропиран
ТСХ:	тонкослойная хроматография
ТМЭДА:	тетраметилэтилендиамин
п-ТСК:	пара-толуолсульфоновая кислота
мас.:	масса
Xantphos:	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие методики синтеза

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими. Температуры указаны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно при давлении, примерно равном от 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных веществ подтверждали с помощью

стандартных аналитических методик, например, с помощью микроанализа и спектроскопических методик, например, МС (масс-спектрометрия), ИК (инфракрасная спектроскопия), ЯМР. Использовавшиеся аббревиатуры являются такими, как принято в данной области техники.

Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие реагенты, растворители и катализаторы, использовавшиеся для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенным в представленных ниже примерах.

Все реакции проводили в атмосфере азота или аргона, если не указано иное.

Исследования с помощью протонного ЯМР (^{1}H ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В случае некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, один или большее количество сдвигов ^{1}H перекрываются с сигналами остаточных протонов растворителя; эти сигналы не указаны в экспериментальном разделе, приведенном ниже в настоящем изобретении.

Таблица 2: Аналитические приборы

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MCD VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц) 400,13; ядро: ^{1}H; количество сканирований: 8
Препаративная ВЭЖХ	системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая КНЖХ (капиллярная надкритическая жидкостная хроматография)	Agilent Technologies 1290 Infinity
Препаративная КНЖХ	Waters SFC Prep 80

Исследование с помощью ЖХМС в кислой среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонкой Chromolith Flash RP-18e, 25×2,0 мм, при элюировании с помощью 0,0375 об.% ТФК в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФК в ацетонитриле (растворитель В). Другие исследования с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенного с детектором по массе Agilent 6120. Использовавшейся колонкой являлась BEH C18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетата аммония в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде и (В) 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Исследование с помощью ЖХМС в щелочной среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонками Xbridge C18, 2,1×50 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мм, или колонками Kinetex EVO C18, 2,1×30 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мм, при элюировании с помощью 0,05 об.% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В).

Методика анализа с помощью ВЭЖХ: исследование с помощью ВЭЖХ проводили с использованием колонки XBridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% аммиака в воде и (В) 00,1% аммиака в ацетонитриле.

Методика анализа с помощью препаративной ВЭЖХ: соединение очищали с использованием Shimadzu LC-20AP и УФ (ультрафиолетового) детектора. Использовавшейся колонкой являлась X-BRIDGE C18, (250×19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% раствор муравьиной кислоты воде и (В) ацетонитрил. В методике с использованием щелочной среды использовали (А) 5 мМ

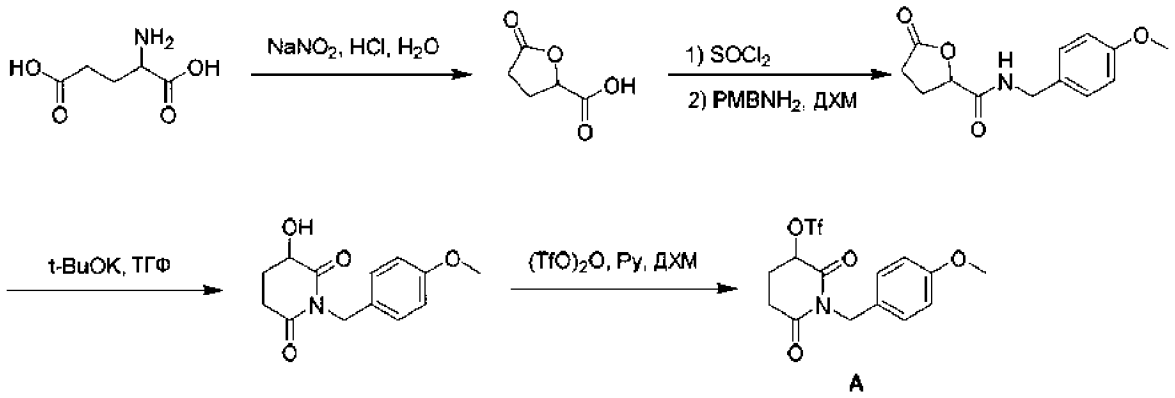
бикарбоната аммония и 0,1% NH_3 в воде и (B) ацетонитрил или (A) 0,1% раствор гидроксида аммония в воде и (B) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при длине волны, равной 202 и 254 нм.

Методика ЯМР: Спектры ^{1}H ЯМР снимали с использованием Bruker Ultra Shield Advance, 400 МГц/зонд: 5 мм (BBFO). Химические сдвиги приведены в част./млн.

Как описано в приведенных ниже примерах, в некоторых типичных вариантах осуществления соединения получали в соответствии с приведенными ниже общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие методики описывают синтез некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже общие методики и другие методики, известные специалисту с общей подготовкой в данной области техники, можно использовать для получения всех соединений и подклассов и типов каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ:

[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (промежуточный продукт A)



Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

К раствору 2-аминопентандикарбоновой кислоты (210 г, 1,43 моля, регистрационный № CAS: 617-65-2) в H_2O (800 мл) и HCl (12 M, 210 мл) при -5°C добавляли раствор $NaNO_2$ (147 г, 2,13 моля) в H_2O (400 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (500 мл) и фильтровали и промывали с помощью ЭА (3×100 мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое

соединение (200 г, неочищенное) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,43 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 2,67-2,38 (m, 4H)

Стадия 2 - N-[(4-Метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамид

К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоля) при 0°C медленно добавляли $SOCl_2$ (246 г, 2,07 моля). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток в атмосфере N_2 при 0°C растворяли в сухом ДХМ (1 л). Затем добавляли раствор Et_3N (187 г, 1,84 моля) и 4-метоксибензиламина (101 г, 738 ммолей) в ДХМ (400 мл), затем смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. После завершения добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,5 М раствором HCl (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,20 (d, J = 8,0, 1H), 6,89-6,87 (d, J = 8,0, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 272,0 $(M+Na)^+$.

Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

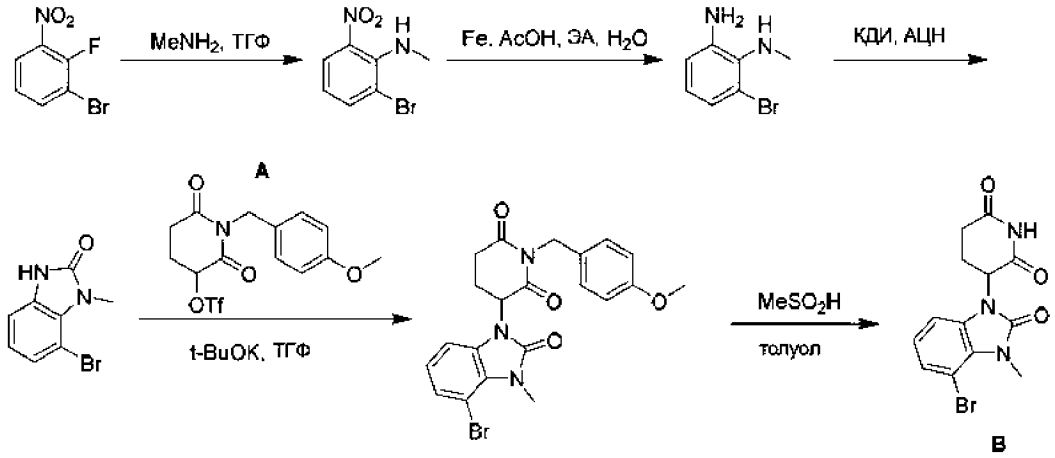
Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоля) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до -78°C. Затем в атмосфере азота при -78°C по каплям медленно добавляли раствор t-BuOK (62,7 г, 559 ммолей) в безводном ТГФ (1000 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1500 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17-4,11 (m,

1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,80 (dq, J = 4,8, 13,1 Гц, 1H).

Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат

К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43,0 г, 173 ммоля) и пиридина (27,3 г, 345 ммолей) в ДХМ (500 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258 ммолей). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при -10°C в течение 1,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1/8:1) и получали искомое соединение (45,0 г, выход 68%) в виде светло-желтого смолообразного вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 2H).

3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт B)



Стадия 1 - 2-Бром-N-метил-6-нитроанилин

К раствору 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (40,0 г, 181 ммоль, регистрационный № CAS: 58534-94-4) в ТГФ (40 мл) добавляли $MeNH_2$ (2 М раствор, 400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое

соединение (40,0 г, выход 95%) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 230,9 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

К смеси 2-бром-N-метил-6-нитроанилина (23,0 г, 99,5 ммоля) в ЭА (300 мл) и H_2O (10 мл) добавляли AcOH (100 мл). Смесь нагревали при 50°C. Затем к реакционной смеси добавляли Fe (22,2 г, 398 ммолей) и смесь нагревали при 80°C в течение примерно 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (20,0 г, выход 99%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,73-6,70 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Стадия 3 - 4-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

К смеси 3-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (20,0 г, 99,4 ммоля) и АЦН (300 мл) добавляли КДИ (32,2 г, 198 ммолей). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 85°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), при этом осаждалось твердое вещество, которое отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (20,0 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 3,55 (s, 3H).

Стадия 4 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

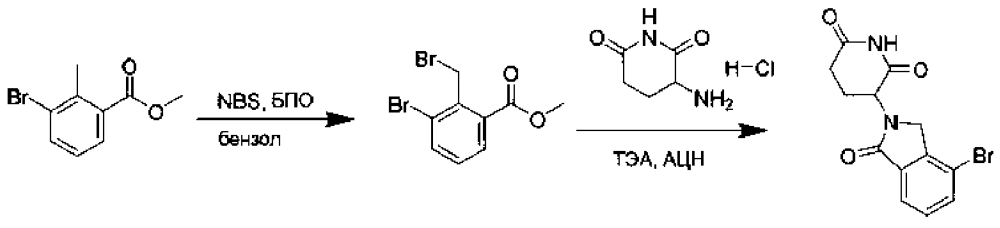
К раствору 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (12,0 г, 52,8 ммоля) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (7,12 г, 63,4 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (20,1 г, 52,8 ммоля, промежуточный продукт IQ) в ТГФ (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические

слои промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (13,3 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,80 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,48-6,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,04-4,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,62 (dq, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H).

Стадия 5 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (13,3 г, 29,0 ммоля) и смеси растворителей, содержащей толуол (80 мл) и метансульфоновую кислоту (40 мл), дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления толуола. К остатку добавляли 200 мл воды со льдом и затем осаждалось белое твердое вещество. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили над в вакууме и получали искомое соединение (7,30 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-6,93 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H).

3-(4-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт C)



C

Стадия 1 - 3-Бром-2-(бромметил)бензоат

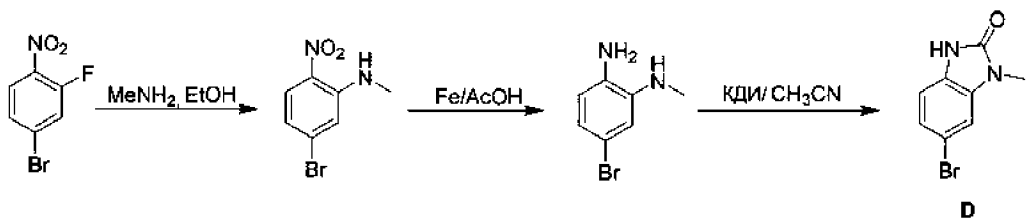
К раствору метил-3-бром-2-метилбензоата (10,0 г, 43,64 ммоля, регистрационный № CAS: 99548-54-6) в бензоле (60 мл) при КТ добавляли N-бромсукцинимид (6,1 г, 52,37 ммоля) и бензоилпероксид (1,05 г, 4,36 ммоля).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь выливали в EtOAc (260 мл) и органический слой промывали водой (200 мл), отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование с помощью 0-2% этилацетата в гексане) и получали 3-бром-2-(бромметил)бензоат (12,0 г, 39,33 ммоля). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2 - 3-(4-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-бром-2-(бромметил)бензоата (12,0 г, 39,33 ммоля) в АЦН (100 мл) при КТ добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дионгидрохлорид (7,76 г, 47,20 ммоля, регистрационный № CAS: 24666-56-6), ТЭА (11,95 г, 117,9 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли EtOAc (250 мл) и органический слой промывали водой (500 мл), отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование с помощью 4-6% метанола в ДХМ) и получали 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5,60 г, 17,33 ммоля). ЖХ-МС m/z: (ИЭР$^+$) 323,0 $(M+1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,61 (dd, J = 17,5, 4,3 Гц, 1H), 2,02 (dtd, J = 12,8, 5,4, 2,3 Гц, 1H).

5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (промежуточный продукт D)



D

Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин

4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1,05 моля, регистрационный № CAS:321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1,51 л). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. После завершения смесь

разбавляли с помощью H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Гц, 3H).

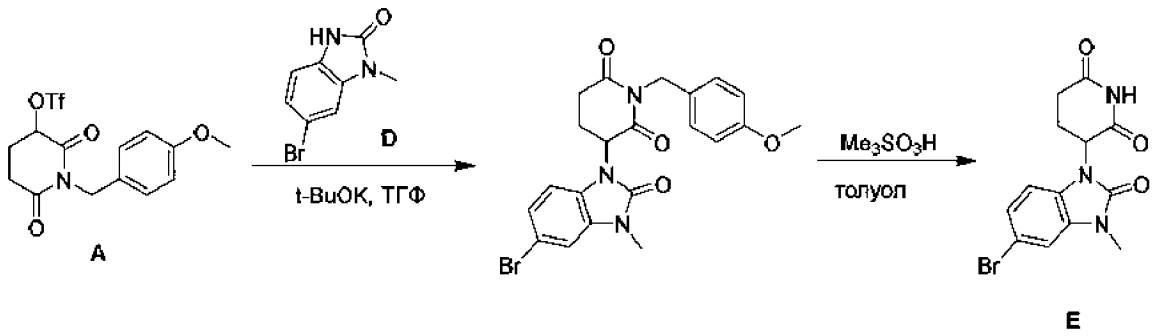
Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммолей) в EtOAc (1 л) и H_2O (500 мл) добавляли AcOH (1,00 л). Смесь нагревали до 50°C и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3,11 моля). Затем, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После завершения смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (130 г, выход 75%) в виде черного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,55-6,52 (m, 1H), 6,48-6,45 (m, 1H), 6,43-6,42 (m, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,0 Гц, 3H).

Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммолей) в CH_3CN (1,3 л) добавляли КДИ (177 г, 1,09 моля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли с помощью H_2O (1,0 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3×200 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H).

3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион) (промежуточный продукт E)



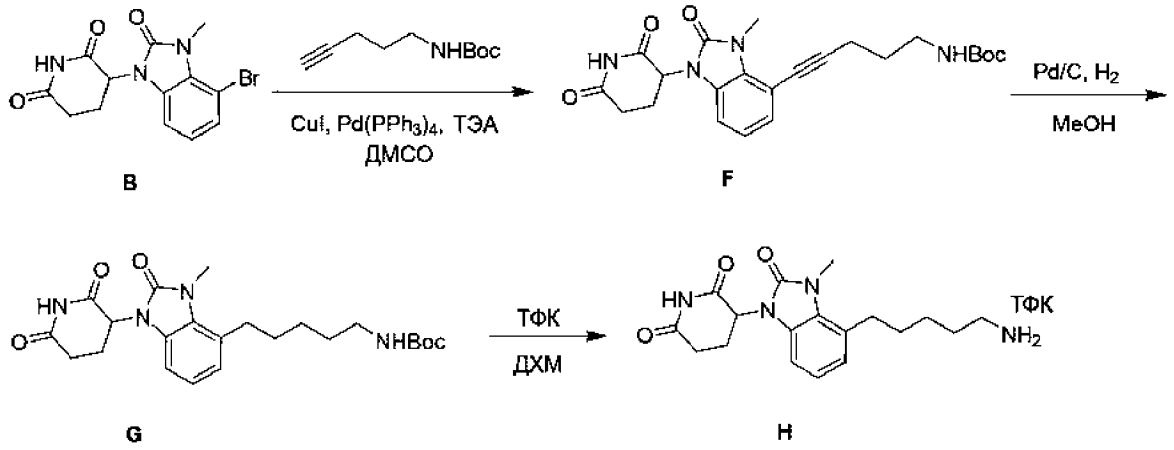
Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4,90 г, 21,6 ммоля, промежуточный продукт D) в ТГФ (300 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (3,63 г, 32,3 ммоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0-10°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при 0-10°C в течение 30 мин добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (9,87 г, 25,9 ммоля, промежуточный продукт A) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0-10°C в течение 30 мин. К реакционной смеси при 0-10°C по каплям добавляли дополнительное количество раствора [1-[(4 -метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (2,47 г, 6,47 ммоля) в ТГФ (20 мл). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0-10°C в течение еще 30 мин. После завершения реакцию останавливали водой (400 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (6,70 г, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали еще одну порцию искомого соединения (1,80 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,55-5,51 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (8,50 г, 18,6 ммоля) в толуоле (50 мл) при комнатной температуре (15°C) добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в смесь лед/вода (200 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (4,20 г, выход 67%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H).

3-[4-(5-Аминопентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт H)



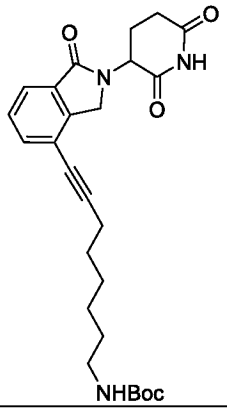
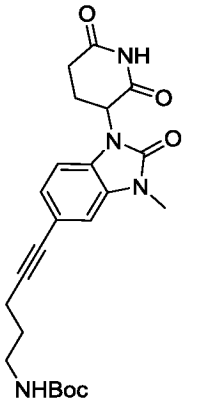
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамат (промежуточный продукт F)

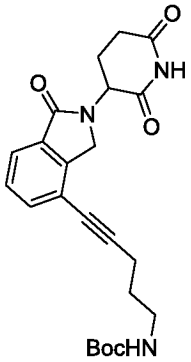
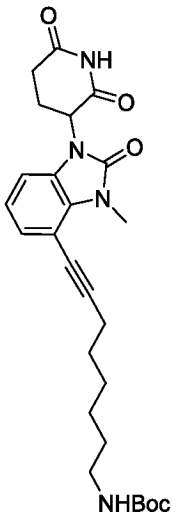
При перемешивании к смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (10 г, 29,57 ммоля, промежуточный продукт B) и трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамата (8,13 г, 44,3 ммоля, регистрационный № CAS: 151978-50-6) в ДМСО (100 мл) при комнатной температуре добавляли ТЭА (50 мл), CuI (0,56 г, 2,96 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,42 г, 2,957 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и

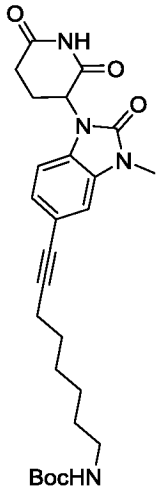
экстрагировали с помощью EtOAc (4×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: EtOAc) и получали искомое соединение (11 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,2, 5,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,01-2,75 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,19 (dp, J = 10,3, 5,8, 5,2 Гц, 1H), 1,82 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 18)]^+$ = 458,2.

Промежуточные продукты, приведенные в Таблице 3, получали в соответствии со стадией 1 методики получения промежуточного продукта H.

Таблица 3. Характеристики промежуточных продуктов, полученных в соответствии со стадией 1 с использованием для реакции сочетания соответствующих бромидов и алкинов

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Бромид	Алкин	МС: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
I		трет-бутил-N-[8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]окт-7-ин-1-ил]карбамат	C	трет-бутилокт-7-ин-1-илкарбамат (регистрационный № CAS: 1451262-84-2)	468,2	
J		трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамат	E	трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамат (регистрационный № CAS: 151978-50-6)	$[M-1]^-$ = 439,2	($ДМСО-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,06 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,66 (p,

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Бромид	Алкин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
						J = 7,1 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H)
K		трет-бутил-N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамат	C	трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамат (регистрационный № CAS: 151978-50-6)	426,2	(CD_3OD) δ 7,76 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 5,19 (dd, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,67-4,43 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 4H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)
L		трет-бутил-(8-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окт-7-ин-1-ил)карбамат	B	трет-бутилокт-7-ин-1-илкарбамат (регистрационный № CAS: 1451262-84-2)	483,3	($CDCl_3$) δ 8,28 (S, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,98-0,94 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 12,5, 5,3 Гц, 1H), 4,56 (br, 1H),3,78 (s, 3H), 3,14 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,46 (td, J = 7,1, 2,2 Гц, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 13H), 1,43-1,33 (m, 2H)

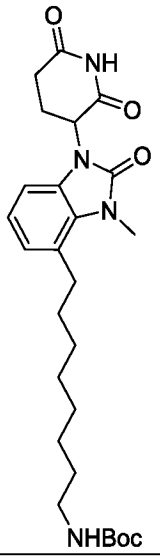
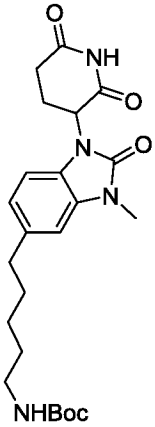
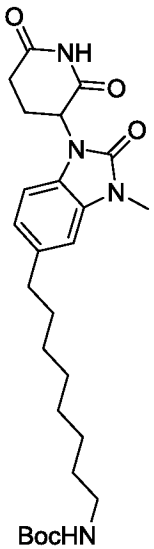
Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Бромид	Алкин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
M		трет-бутил-(8-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окт-7-ин-1-ил)карбамат	E	трет-бутилокт-7-ин-1-илкарбамат (регистрационный № CAS: 1451262-84-2)	[M +1-56]$^+$ = 427,15	(ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 13H), 1,32-1,27 (m, 2H)

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пентил]карбамат (промежуточный продукт G)

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамата (5,50 г, 12,48 ммоля, промежуточный продукт F) в MeOH (500 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Pd/C (1,99 г, 18,73 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм.) при КТ в течение 16 ч. Затем полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,89-6,75 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,90 (dq, J = 16,2, 8,3, 7,2 Гц, 6H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$ = 445,3.

Промежуточные продукты, приведенные в Таблице 4, получали в соответствии со стадией 2 методики получения промежуточного продукта H.

Таблица 4. Характеристики промежуточных продуктов, полученных в соответствии со стадией 2 с использованием для реакции гидрирования соответствующих промежуточных алкинов

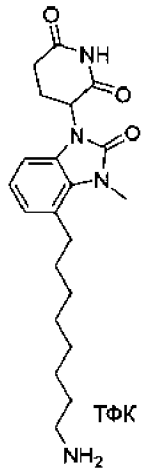
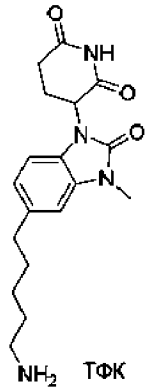
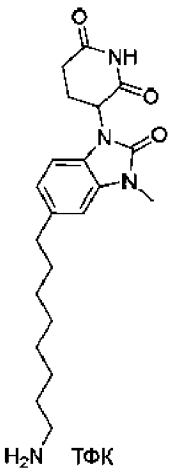
Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Алкин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
N		трет-бутил-N-[8-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]октил]карбамат	L	487,3	(ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 6,96 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 5H), 2,80-2,56 (m, 2H), 2,00 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 1,37-1,18 (m, 19H)
O		трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]карбамат	J	445,3	(ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,08-6,94 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,75 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,32 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 2,90 (q, J = 6,8 Гц, 3H), 2,72 (td, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,00 (ddd, J = 10,9, 5,9, 3,7 Гц, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 11H), 1,30-1,26 (m, 2H)
P		трет-бутил-N-[8-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]октил]карбамат	M	487,3	($CDCl_3$) δ 6,89 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,24 (dd, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,65 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,62 (h, J = 6,9 Гц, 2H), 1,46 (s, 11H), 1,32 (t, J = 4,8 Гц, 8H)

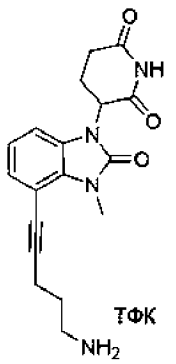
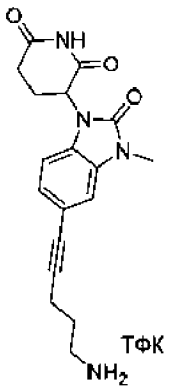
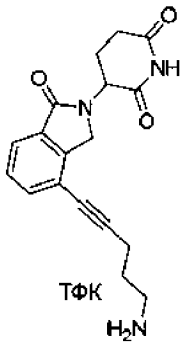
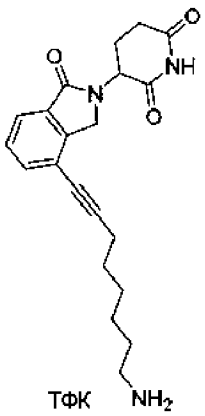
Стадия 3 - 3-[4-(5-Аминопентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт H)

К раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пентил]карбамата (1,00 г, 2,25 ммоля, промежуточный продукт G) в ДХМ (10 мл) при 25°C добавляли ТФК (2 мл) и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное искомое соединение (1,00 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,16 (s, br, 3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,41 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,81-2,54 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 345,3.

Промежуточные продукты, приведенные в Таблице 5, получали в соответствии со стадией 3 методики получения промежуточного продукта H.

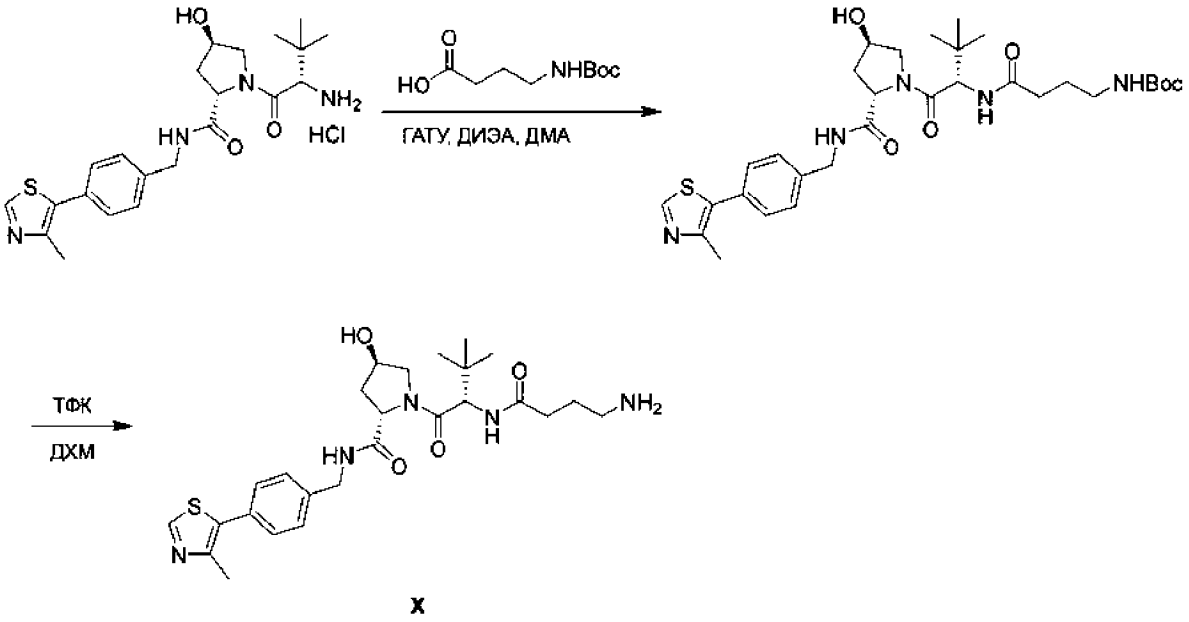
Таблица 5. Характеристики промежуточных продуктов, полученных в соответствии со стадией 3 с использованием для удаления защитной группы соответствующих промежуточных NHBoc-аминов

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	NHBoc-амин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
Q		3-[4-(8-аминооктил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диондитрифторацетат	N	387,3	(ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,06 (br, 3H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 7,2, 1,7 Гц, 1H), 5,40 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,01-2,83 (m, 3H), 2,81-2,57 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 4H), 1,47-1,14 (m, 8H)
R		3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диондитрифторацетат	O	[M-1]$^-$ = 343,2	(ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,03 (br, 3H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,04-2,83 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 3H), 2,65-26,1 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,39-1,30 (m, 2H)
S		3-[5-(8-амонооктил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетат	P	387,3	(ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,05 (br, 3H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,39 -1,20 (m, 8H)

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	NHBoc-амин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
T		3-[4-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона трифторацетат	F	341,3	(CD_3OD) δ 7,15 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H)
U		3-[5-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона трифторацетат	J	341,3	(CD_3OD) δ 7,21 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 2H)
V		3-[4-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона трифторацетат	K	326,1	(CD_3OD) δ 7,79 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,20 (dd, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,62-4,46 (m, 2H), 3,14 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,68 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,53 (qd, J = 13,3, 4,6 Гц, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,0,3-1,97 (m, 2H)
W		3-[4-(8-аминоокт-1-ин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона трифторацетат	I	368,3	(ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,85 (s, 3H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,05-2,03 (m,

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	NHBoc-амин	МС: [(М + 1)]$^+$	^{1}Н-ЯМР (400 МГц)
					1H), 1,60-1,53 (m, 4H), 1,48-1,25 (m, 4H)

1-[2-(4-Аминобутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт X)



X

Стадия 1 - трет-Бутил-N-(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]пропил)карбамат

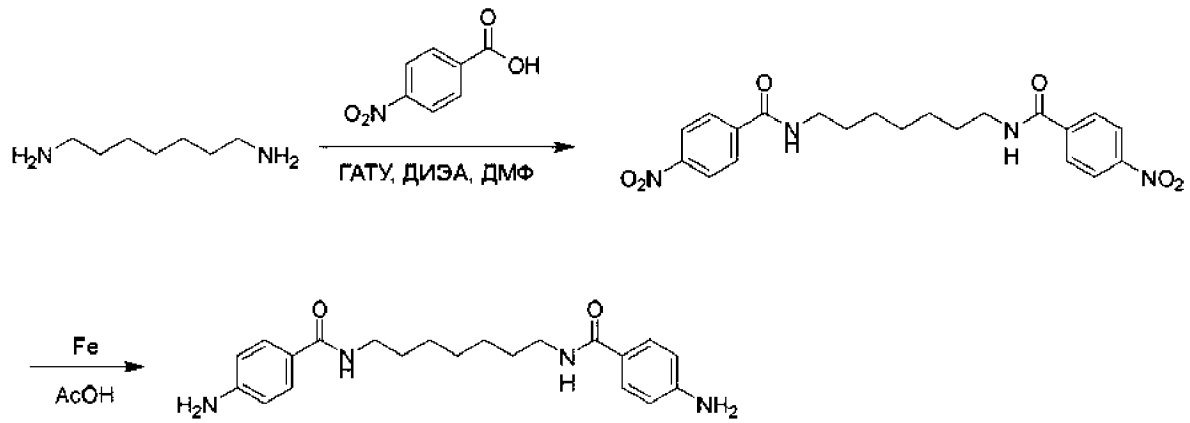
При перемешивании к раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамидгадрохлорида (5,00 г, 10,7 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) и 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (2,18 г, 10,7 ммоля, регистрационный № CAS: 57294-38-9) в ДМА (133 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ДИЭА (5,54 г, 42 ммоля). Затем к полученной выше смеси добавляли ГАТУ (5,29 г, 13,9 ммоля) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 30 мин. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После

фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 ммоль/л AcOH), подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим (B, %): 30~50%, 25 мин; детектирование: УФ, 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% B) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,9 г, 34%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Гц, 4H), 6,79 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Гц, 1H), 3,77-3,57 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 616,5.

Стадия 2. 1-[2-(4-Аминобутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Искомое соединение получали путем проведения стадии 3 удаления защитной группы, описанной для получения промежуточного продукта H. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 4,55 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 5,4 Гц, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 0,95 (s, 9H) ; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 516,3.

4-Амино-N-[7-[(4-аминофенил)формамидо]гептил]бензамид (промежуточный продукт Y)



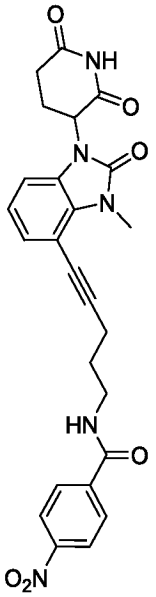
Y

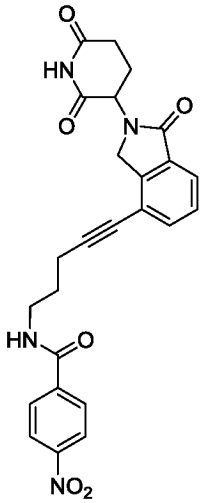
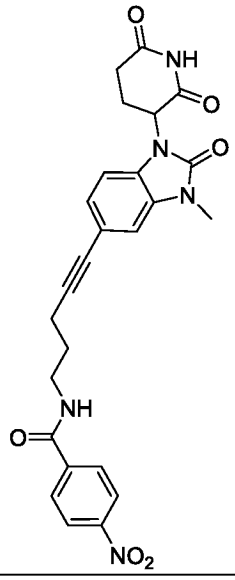
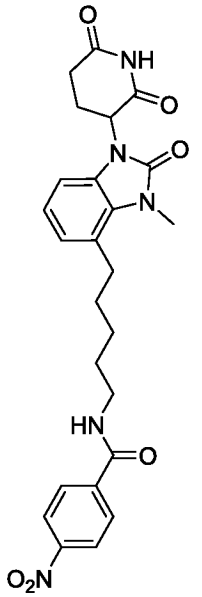
Стадия 1 - 4-Нитро-N-[7-[(4-нитрофенил)формамидо]гептил]бензамид

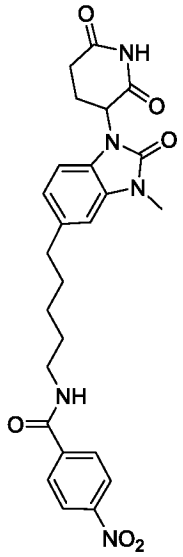
Искомое соединение получали в соответствии с методикой, описанной для стадии 1 получения промежуточного продукта X, путем проведения реакции сочетания 4-нитробензойной кислоты (регистрационный № CAS: 62-23-7) и гептан-1,7-диамина (регистрационный № CAS: 646-19-5). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 8,35-8,25 (m, 4H), 8,12-7,99 (m, 4H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 1,55 (p, J = 6,9 Гц, 4H), 1,34 (d, J = 4,0 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 429,3.

Промежуточные продукты, приведенные в Таблице 6, получали в соответствии с методикой, описанной для стадии 1 получения промежуточного продукта X.

Таблица 6. Характеристики промежуточных продуктов, полученных в соответствии со стадией 1 получения промежуточного продукта X, с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и 4-нитробензойной кислоты

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Амин	МС: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
Z		N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]-4-нитробензамид	T	490,2	(ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 8,16-8,02 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H)

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Амин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
AA		N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3*H*-изоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]-4-нитробензамид	V	475,3	(CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,20 (dd, J = 13,5, 5,2 Гц, 1H), 4,62-4,46 (m, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 282-2,75 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H)
AB		N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]-4-нитробензамид	U	490,2	(ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,86-6,67 (m, 3H), 5,24 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,36-3,34 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 3H), 2,51-2,48 (m, 1H), 1,91-1,67 (m, 2H)
AC		N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пентил]-4-нитробензамид	H	494,2	(ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38-8,24 (m, 3H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 6,4, 2,6 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,16 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 1,06-1,04 (m, 1H)

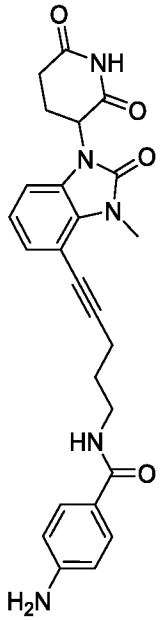
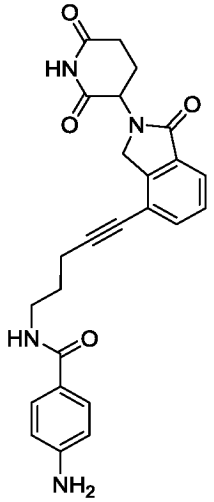
Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Амин	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР (400 МГц)
AD		N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]-4-нитробензамид	R	494,2	(ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,750-2,68 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,44-1,30 (m, 2H)

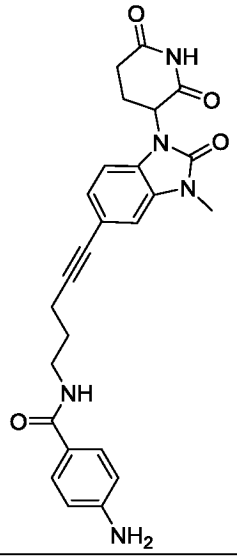
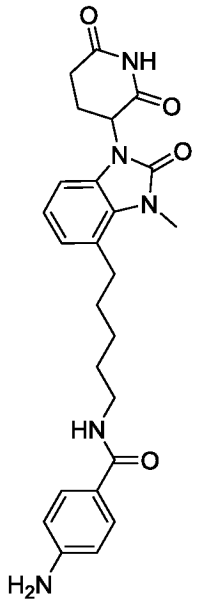
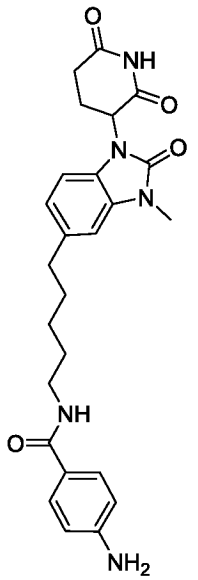
Стадия 2 - 4-Амино-N-[7-[(4-аминофенил)формамидо]гептил]бензамид

При перемешивании к раствору 4-нитро-N-[7-[(4-нитрофенил)формамидо]гептил]бензамида (130 мг, 0,31 ммоля) в AcOH (10 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре порциями добавляли Fe (169 мг, 3,03 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×60 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20~40 мкм, 120 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 ммоль/л HOAc); подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 45 мл/мин; градиентный режим (B, %): 22~40%, 20 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; искомый продукт собирали при 31% B) и получали искомое соединение (100 мг, 89%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 4H), 6,84 (d, J = 7,9 Гц, 4H), 5,51 (s, 4H), 3,20 (q, J = 6,3 Гц, 4H), 1,49 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 1,30 (d, J = 4,0 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$ = 369,3.

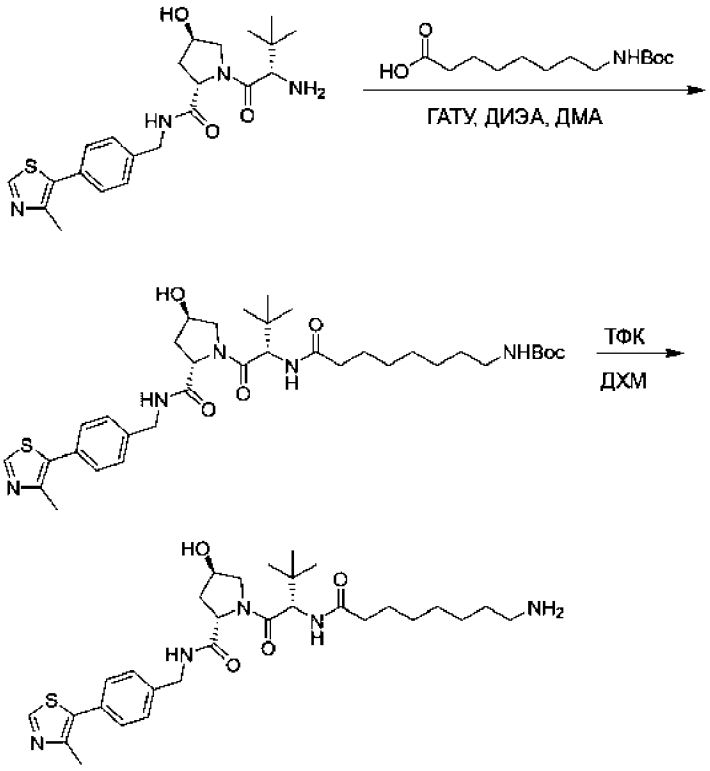
Промежуточные продукты, приведенные в Таблице 7, получали в соответствии со стадией 2 методики получения промежуточного продукта Y.

Таблица 7. Характеристики промежуточных продуктов, полученных в соответствии со стадией 2 получения промежуточного продукта Y с использованием для реакции восстановления соответствующих нитросоединений

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Нитросоединение	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР
AE		4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]бензамид	Z	460,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,56-6,50 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H)
AF		4-амино-N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]бензамид	AA	445,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66-6,56 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,63-4,40 (m, 2H), 3,55 (td, J = 6,9, 1,9 Гц, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,63-2,46 (m, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H)

Промежуточный продукт	Структура	Химическое название	Нитросоединение	МС: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-ЯМР
AG		4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]бензамид	AB	460,2	
AH		4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пентил]бензамид	AC	464,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 6,99-6,82 (m, 3H), 6,62-6,50 (m, 2H), 5,56 (br, 2H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,22 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 2H)
AI		4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]бензамид	AD	464,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 7,95 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,59-6,50 (m, 2H), 5,55 (br, 2H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 3,45 (qt, J = 6,9, 3,5 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H)

(2S,4R)-1-((S)-2-(8-Аминооктанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт AL)



AL

Стадия 1 - трет-Бутил-N-(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]гептил)карбамат

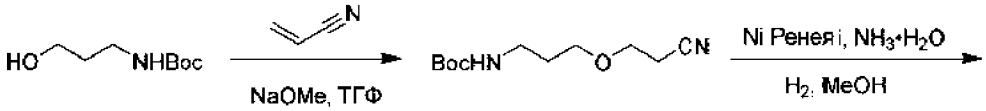
При перемешивании к раствору 8-[(трет-бутоксикарбонил)амино]октановой кислоты (300 мг, 1,16 ммоля, регистрационный № CAS: 30100-16-4) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (598 мг, 1,39 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре порциями добавляли Et_3N (351 мг, 3,47 ммоля) и ГАТУ (660 мг, 1,74 ммоля). После перемешивания при КТ в течение еще 1 ч полученную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: АЦН; градиентный режим: от 35 до 45% B за 10 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм,

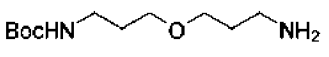
искомые фракции собирали при 43% B) и концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали и получали искомое соединение (685 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,41 (q, J = 8,5 Гц, 4H), 6,74 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,65 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,88 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26-1,19 (m, 8H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 672,5.

Стадия 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

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-(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]гептил)карбамата (1,70 г, 2,53 ммоля) в ДХМ (15 мл) при комнатной температуре порциями добавляли ТФК (15 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,4 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 4H), 4,66 (s, 1H), 4,64-4,49 (m, 3H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,02-3,79 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39-2,19 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 6H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 572,5.

трет-Бутил-N-[3-(3-аминопропокси)пропил]карбамат (промежуточный продукт AQ)





AQ

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-(2-цианоэтокси)пропил]карбамат

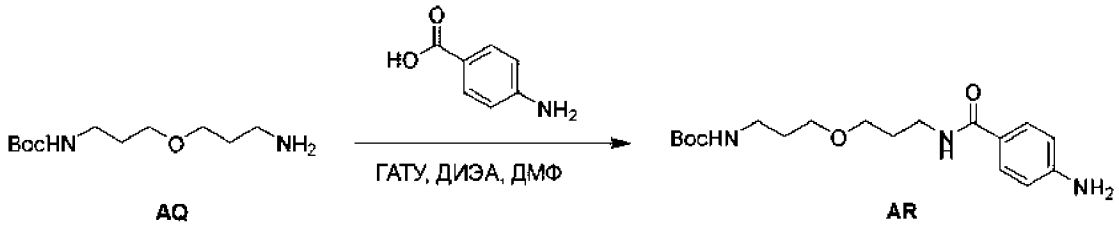
К смеси трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (10,0 г, 57,0 ммоля, 9,80 мл, регистрационный № CAS: 58885-58-8) и проп-2-еннитрила (6,06 г, 114

ммолей, 7,57 мл, регистрационный № CAS: 107-13-1) в ТГФ (100 мл) добавляли NaOMe (308 мг, 5,71 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (9,70 г, выход 74%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,77 (s, 1H), 3,64 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,59 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[3-(3-аминопропокси)пропил]карбамат

К смеси трет-бутил-N-[3-(2-цианоэтокси)пропил]карбамата (9,70 г, 42,49 ммоля) и MeOH (80 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (910 мг, 6,49 ммоля, 1 мл, 25% раствор) и Ni Ренея (3,68 г, 43,0 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (9,00 г, выход 91%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,97 (s, 1H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,69 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

трет-Бутил-N-[3-[3-[(4-аминобензоил)амино]пропокси]пропил]карбамат (промежуточный продукт AR)

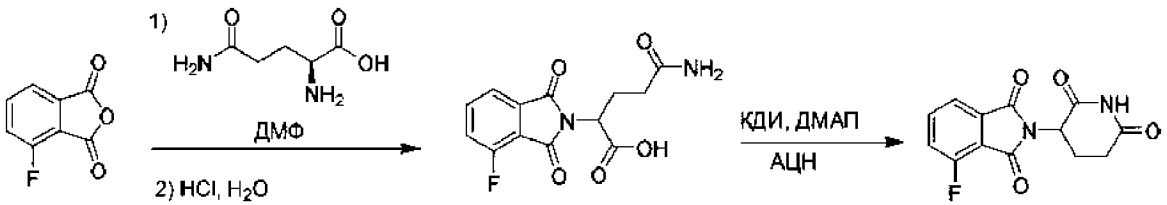


AQ AR

К раствору трет-бутил-N-[3-(3-аминопропокси)пропил]карбамата (300 мг, 1,29 ммоля, промежуточный продукт AQ) и 4-аминобензойной кислоты (136 мг, 993 мкмоля, регистрационный № CAS: 150-13-0) в ДМФ (10 мл) при 25°C добавляли ГАТУ (453 мг, 1,19 ммоля), и ДИЭА (256 мг, 1,99 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли 0,5 мл H_2O и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (250 мг, выход 71%)

в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,80 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,38-3,33 (m, 6H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,62-156 (m, 2H), 1,37 (s, 9H) ; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 252,1 (M-100 + H)$^+$.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AS)



AS

Стадия 1 - 5-Амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановая кислота

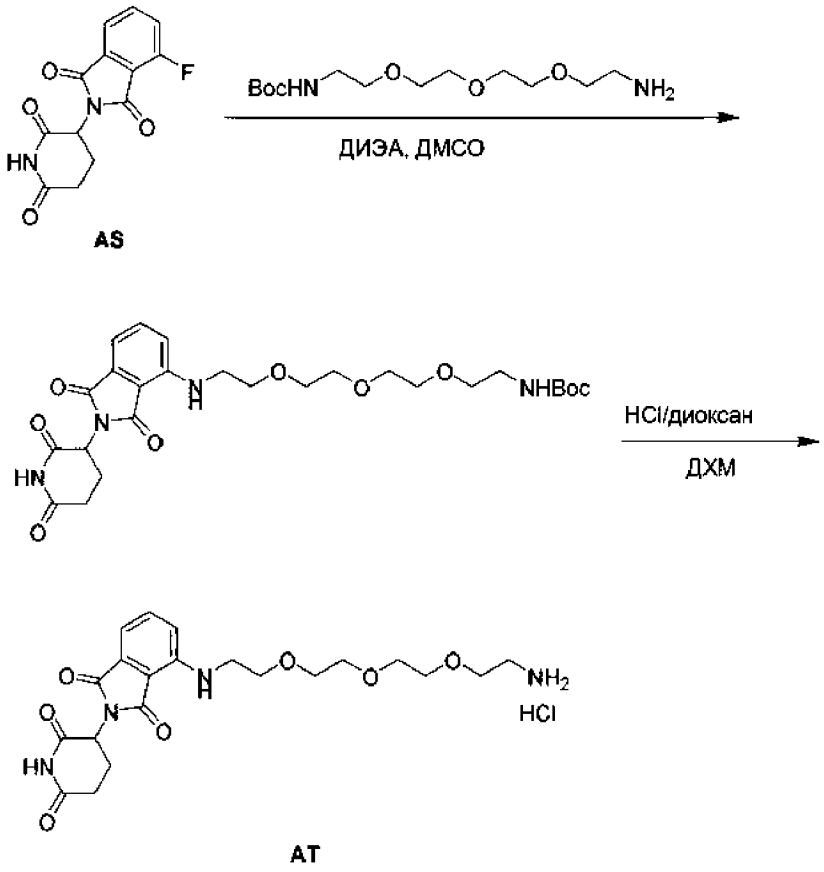
При перемешивании к раствору 4-фторизобензофуран-1,3-диона (25 г, 150 ммолей, регистрационный № CAS: 652-39-1) в ДМФ (100 мл) при КТ добавляли L-глутамин (22 г, 150 ммолей). Полученную реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, переносили в 4 н. водный раствор HCl и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 36 ч. Затем осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении и получали 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановую кислоту в виде белого твердого вещества (28 г, 63%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 295 (M+H)$^+$.

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион

При перемешивании к раствору 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановой кислоты (28 г, 95 ммолей) в ацетонитриле (200 мл) при КТ добавляли КДИ (19 г, 110 ммолей) и ДМАП (0,14 г, 1,1 ммоля). Затем полученную реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ) и получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион в виде желтого твердого вещества (12 г, 46%). ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО) δ част./млн 11,16 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 5,19-5,14 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H).

4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AT)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

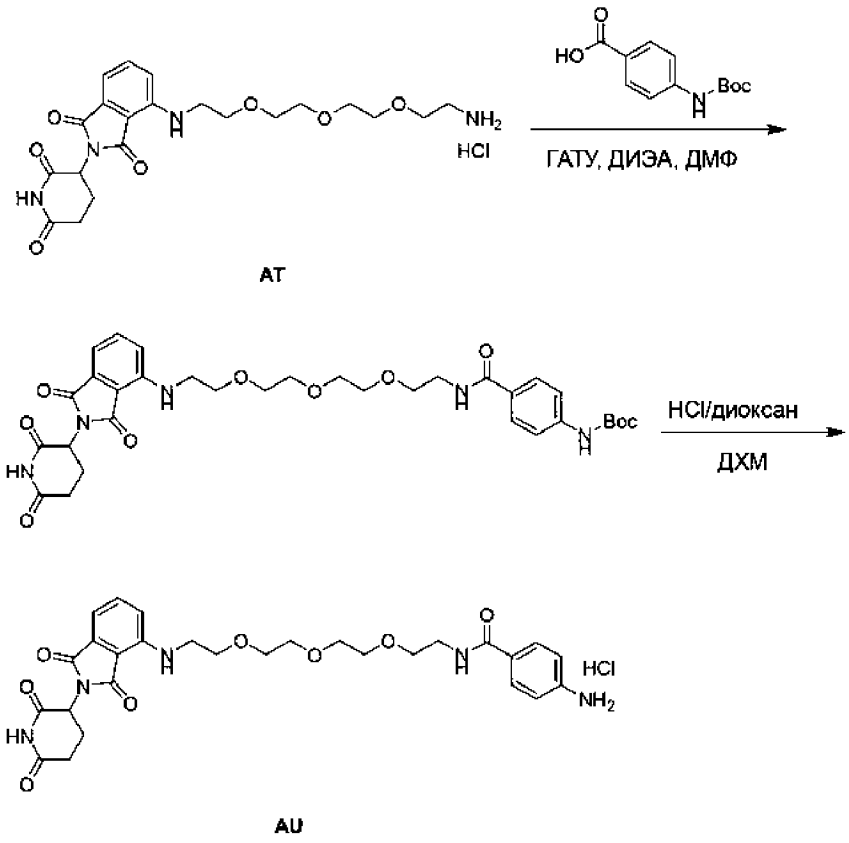
К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (311 мг, 1,13 ммоля, промежуточный продукт AS) и трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (300 мг, 1,03 ммоля, регистрационный № CAS: 101187-40-0) в ДМСО (5 мл) добавляли ДИЭА (265 мг, 2,05 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,73 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 6,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 10H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,04 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 2 - 4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (400 мг, 672 мкмоля, соль с МК) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (326 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,2.

4-Амино-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]бензамид (промежуточный продукт AU)



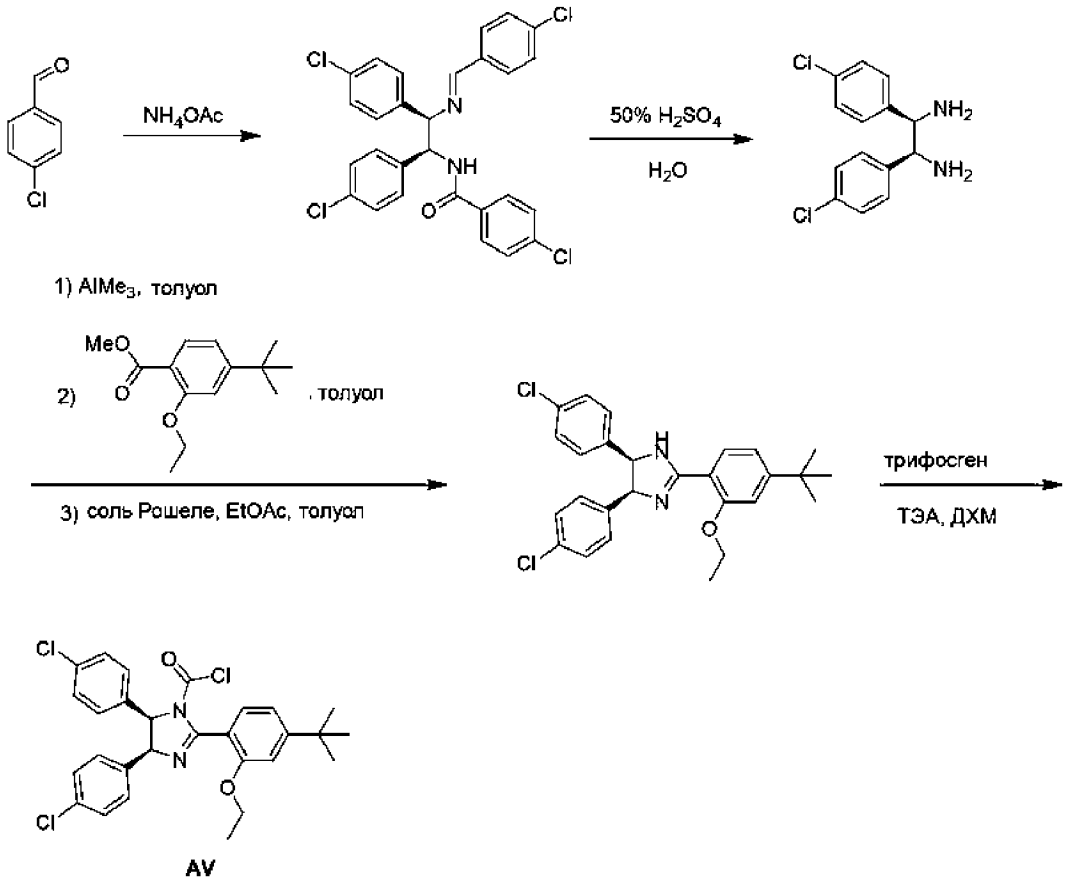
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]карбамат

К раствору 4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (78,2 мг, 329 мкмолей) и ГАТУ (163 мг, 428 мкмолей) в ДМФ (2 мл) добавляли раствор 4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (160 мг, 329 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт AT) и ДИЭА (127 мг, 989 мкмолей) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (160 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,56-3,34 (m, 15H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2 - 4-Амино-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]бензамид

К раствору трет-бутил-N-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]карбамата (160 мг, 239 мкмолей) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (144 мг, выход 91%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 568,3.

(4S,5R)-2-(4-трет-Бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонилхлорид (промежуточный продукт AV)



Стадия 1 - N-[1,2-бис(4-Хлорфенил)-2-[(E)-(4-хлорфенил)метиленамино]этил]-4-хлорбензамид

Смесь 4-хлорбензальдегида (5 г, 35,6 ммоля, регистрационный № CAS: 104-88-1) и NH_4OAc (10,4 г, 135 ммолей) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. После завершения смесь промывали 5% водным раствором NaOH (50 мл), твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали а неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали путем растирания со смесью ПЭ/ЭА (3/1) и получали искомое соединение (7,6 г, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 543,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(1S,2R)-2-амино-1,2-бис(4-хлорфенил)этил]карбамат

Смесь N-[1,2-бис(4-хлорфенил)-2-[(E)-(4-хлорфенил)метиленамино]этил]-4-хлорбензамида (3,40 г, 6,27 ммоля в смеси растворителей, содержащей H_2SO_4 (3,0 мл) и H_2O (3,0 мл), перемешивали при 180°C в течение 4 ч. После завершения смесь охлаждали до 25°C, и затем выливали в воду со льдом (100

мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×15 мл), водную фазу собирали и подщелачивали с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ до обеспечения pH = 10. Затем, смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,2 г, выход 50%), желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27-7,16 (m, 8H), 3,92 (s, 2H), 0,00 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 264,0 $(M-NH_2)^+$.

Стадия 3 - (4S,5R)-2-(4-трет-Бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол

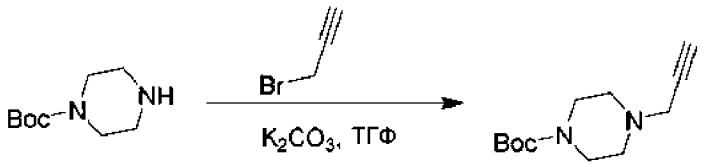
К смеси $AlMe_3$ (2 М, 2,59 мл) и толуола (5,0 мл) в атмосфере N_2 при 0°C по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-амино-1,2-бис(4-хлорфенил)этил]карбамата (658 мг, 1,73 ммоля) в толуоле (5 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин и затем при 55°C в течение 30 мин, затем при 85°C в течение 30 мин. После охлаждения до 60°C добавляли раствор метил-4-трет-бутил-2-этоксибензоата (407 мг, 1,73 ммоля, регистрационный № CAS: 870007-39-9) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали с помощью соли Рошеле (40 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) и получали искомое соединение (520 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 5H), 6,95-6,88 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - (4S,5R)-2-(4-трет-Бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонилхлорид

К смеси (4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (150 мг, 320 мкмолей) и ДХМ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (190 мг, 641 мкмоль) и ТЭА (97,4 мг, 962 мкмоля, 134 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. После завершения смесь

концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, выход 88%).

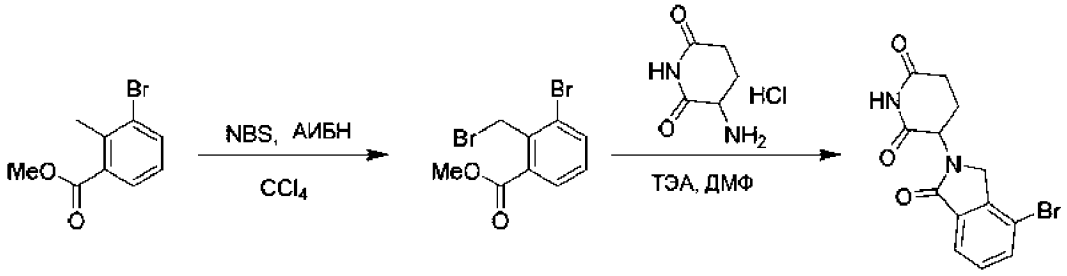
трет-Бутил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилат (промежуточный продукт AW)



AW

К смеси трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 10,7 ммоля, регистрационный № CAS: 57260-71-6) и 3-бромпроп-1-ина (1,53 г, 12,8 ммоля, 1,11 мл) в ТГФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,97 г, 21,5 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали водой (10,0 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и получали искомое соединение (1,0 г, выход 41%) в виде бесцветного масла.

3-(4-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт AX)



AX

Стадия 1 - Метил-3-бром-2-(бромметил)бензоат

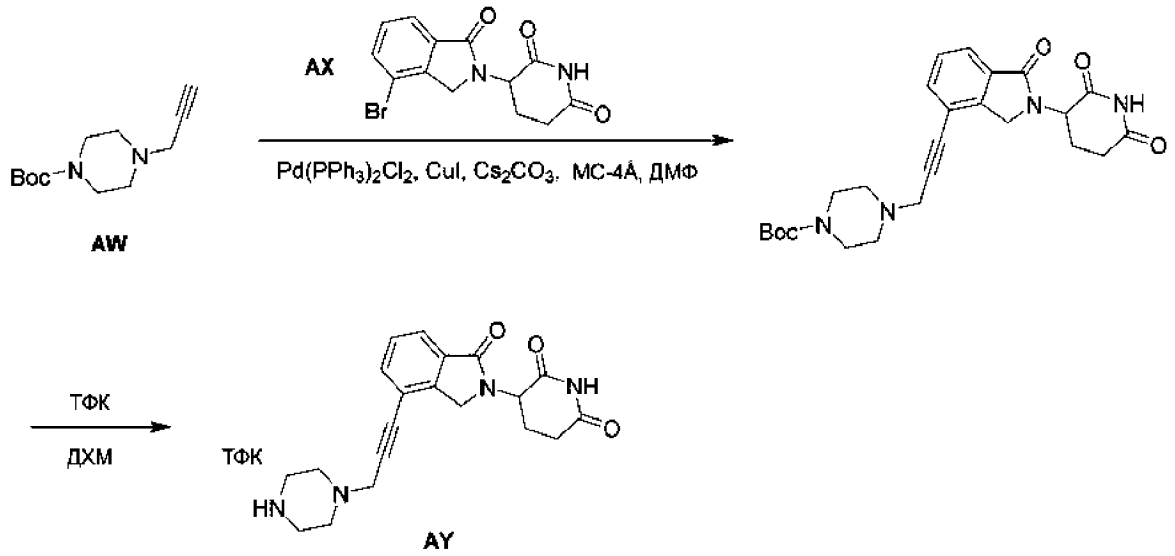
К смеси метил-3-бром-2-метилбензоата (3,00 г, 13,1 ммоля, регистрационный № CAS: 99548-54-6) и CCl_4 (50 мл) добавляли NBS (2,80 г, 15,7 ммоля) и АИБН (215 мг, 1,31 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (4,00 г, выход 99%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84-7,75 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 3H).

Стадия 2 - 3-(4-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К смеси метил-3-бром-2-(бромметил)бензоата (3,82 г, 12,3 ммоля) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,70 г, 10,3 ммоля, соль с HCl, регистрационный № CAS: 2353-44-8) в ДМФ (50 мл) добавляли ТЭА (4,18 г, 41,3 ммоля, 5,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и образовывалось твердое вещество. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (1,60 г, выход 47%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,47-4,22 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H).

3-[1-Оксо-4-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт AY)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилат

К смеси 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 618 мкмолей, промежуточный продукт AX) и трет-бутил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилата (208 мг, 928 мкмолей, промежуточный продукт

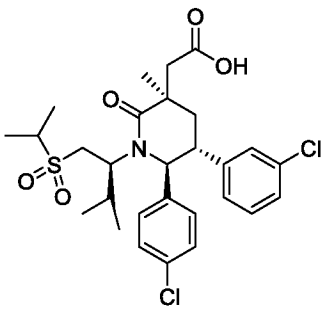
AW) в ДМФ (2,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (43,4 мг, 61,8 мкмоля), CuI (11,8 мг, 61,8 мкмоля), Cs_2CO_3 (403 мг, 1,24 ммоля) и молекулярные сита 4 Å (МС-4Å, 100 мг). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O (0,5 мл) и затем смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомое соединение (240 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 467,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[1-Оксо-4-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 257 мкмолей) и ДХМ (1,0 мл) при 25°C добавляли ТФК (4,62 г, 40,5 ммоля, 3,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 367,2 $(M+H)^+$.

Приведенные ниже кислоты и амины приобретали у поставщиков:

2-((3R,5R,6S)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота (регистрационный № CAS: 1352066-68-2) (промежуточный продукт AJ)



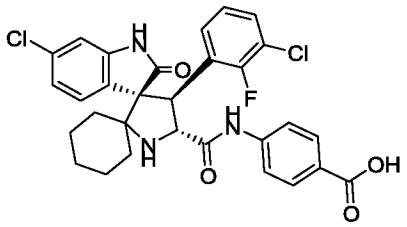
AJ

Ундекан-1,11-диамин (регистрационный № CAS: 822-08-2) (промежуточный продукт AK)



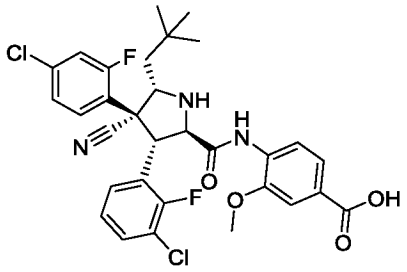
AK

4-[(3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксо-1''H-диспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индол]-5'-иламидо]бензойная кислота (регистрационный № CAS: 1410737-34-6) (промежуточный продукт AM)



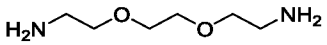
AM

4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-амидо]-3-метоксибензойная кислота (регистрационный № CAS: 1229705-06-9) (промежуточный продукт AN)



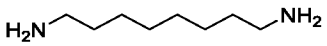
AN

2,2'-(Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-1-амин) (регистрационный № CAS: 929-59-9) (промежуточный продукт AO)



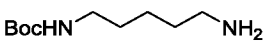
AO

Октан-1,8-диамин (регистрационный № CAS: 373-44-4) (промежуточный продукт AP)



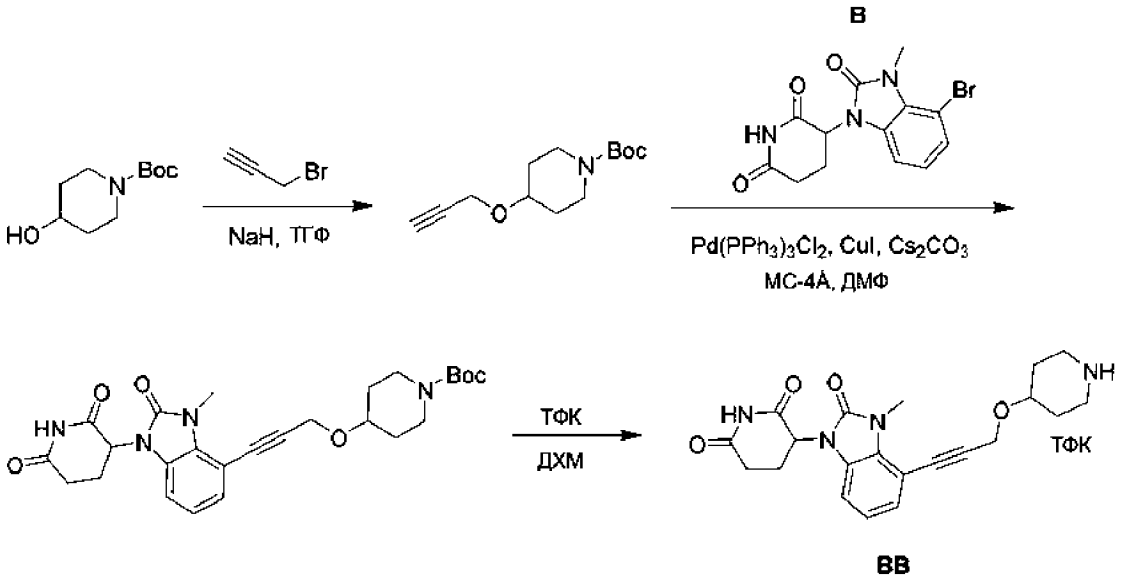
AP

трет-Бутил-N-(5-аминопентил)карбамат (регистрационный № CAS:51644-96-3) (промежуточный продукт AZ)



AZ

3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)проп-1-инил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BB)



ВВ

Стадия 1 - трет-Бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 9,94 ммоля, регистрационный № CAS: 109384-19-2) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли затем NaH (477 мг, 11,9 ммоля, 60% дисперсия в масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,18 г, 9,94 ммоля, 856 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали водой (1 мл), затем смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (2,38 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,22 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилат

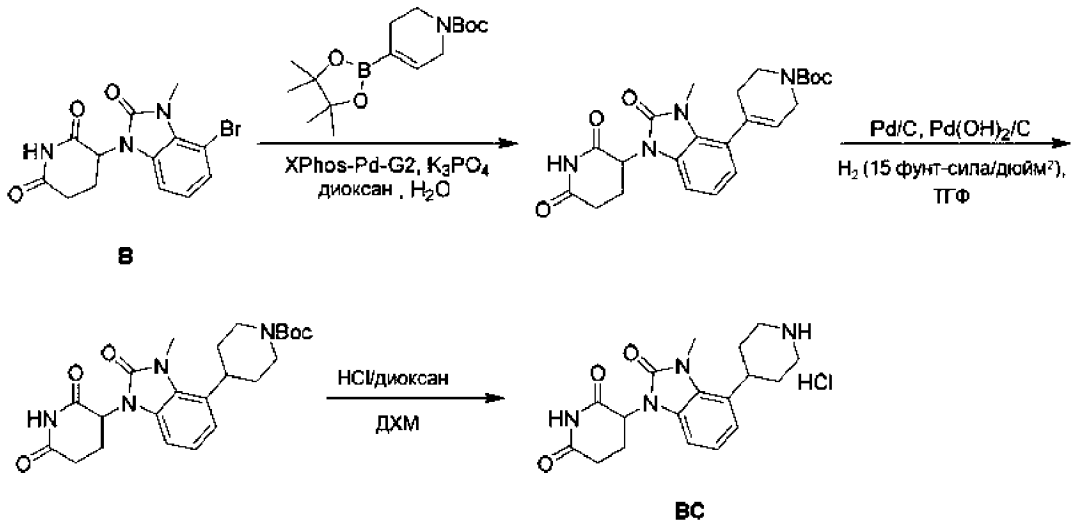
Суспензию 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт B), трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (318 мг, 1,33 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмолей), CuI (33,8 мг, 177 мкмолей), молекулярных сит 4 Å (400 мг) и Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,55 ммоля) в ДМФ (5 мл) дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью N_2 и затем нагревали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 2

ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФ. Остаток разбавляли с помощью ЭА (50 мл) и водой (20 мл). Затем органический слой отделяли и промывали рассолом (5 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (222 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,13 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,76-3,66 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 441,2 $(M+H-56)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)проп-1-инил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,02 ммоля) и ДХМ (30 мл) добавляли ТФК (23,1 г, 202 ммоля, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,50 г, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 397,2 $(M+H)^+$.

3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BC)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (9,00 г, 26,6 ммоля, промежуточный продукт В), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (12,3 г, 39,9 ммоля) и XPhos-Pd-G2 (2,09 г, 2,66 ммоля) в диоксане (150 мл) и H_2O (15 мл) добавляли K_3PO_4 (11,3 г, 53,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°С в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с насыщенным раствором NH_4Cl (2×50 мл), водой (2×50 мл) и ЭА (2×50 мл) и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме и получали искомое соединение (8,00 г, выход 68%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 441,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол- 4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

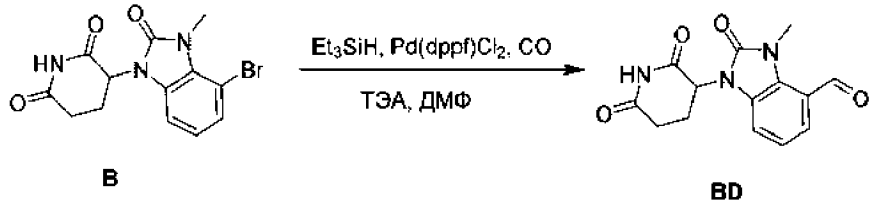
К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,00 г, 18,2 ммоля) в ДМФ (20 мл) и ТГФ (60 мл) добавляли H_2, Pd/C (1,00 г, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (1,00 г, 3,56 ммоля, 50 мас.%). Смесь дегазировали и 3 раза продували азотом, затем дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,60 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1Н), 7,06-6,92 (m, 3Н), 5,38 (m, 1Н), 4,18-3,96 (m, 2Н), 3,60 (s, 3Н), 3,48-3,39 (m, 1Н), 2,97-2,81 (m, 3Н), 2,76-2,61 (m, 2Н), 2,05-1,94 (m, 1Н), 1,81 (m, 2Н), 1,65-1,50 (m, 2Н), 1,47-1,40 (m, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 287,4 $(387,3)^+$.

Стадия 3 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 226 мкмолей) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (1 мл). Реакционную смесь перемешивали

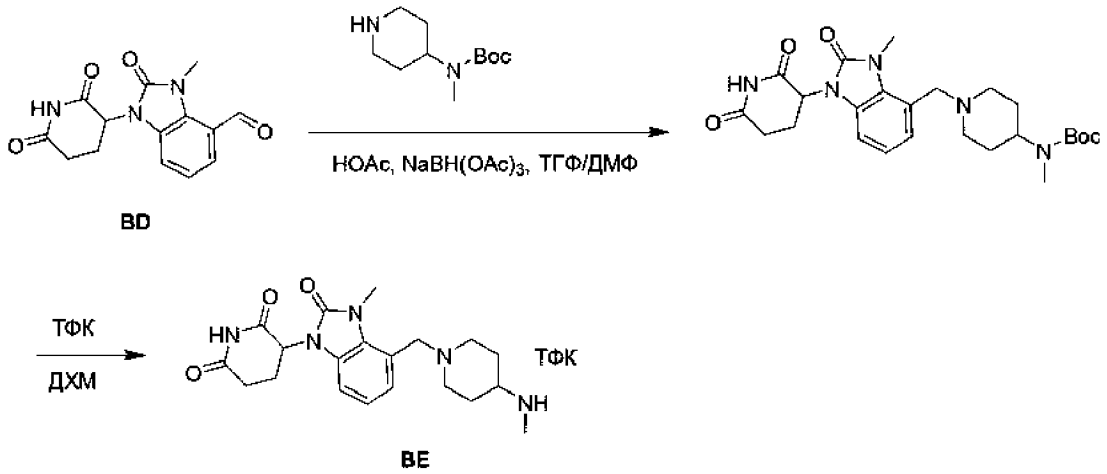
при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (85,0 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 343,3 $(M+H)^+$.

1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегид (промежуточный продукт BD)



К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт HP) в ДМФ (20 мл) добавляли ТЭА (448 мг, 4,44 ммоля), $Pd(dppf)Cl_2$ (162 мг, 221 мкмоль) и Et_3SiH (515 мг, 4,44 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунт-сила/дюйм^2) при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 288,0 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BE)



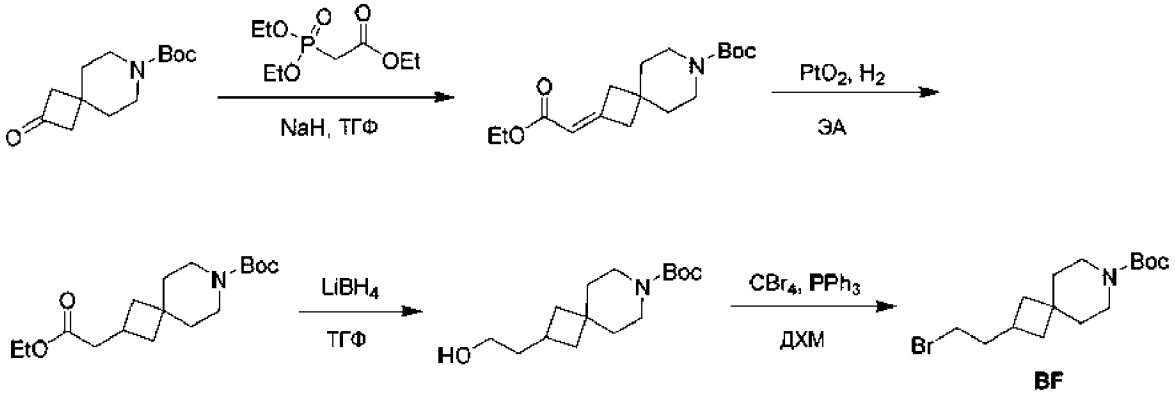
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (160 мг, 556 мкмолей, промежуточный продукт BD) и трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (119 мг, 556 мкмолей) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (3 мл) и ДМФ (1,5 мл), добавляли AcOH до обеспечения pH = 5-7. После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 3 ч к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (177 мг, 835 мкмолей). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали водой (3 капли) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомое соединение (220 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (200 мг, 235 мкмолей) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (220 мг, выход 100%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,2 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-2-(2-бромэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (промежуточный продукт BF)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору метил-2-диэтоксифосфорилацетата (2,64 г, 12,5 ммоля) в ДМФ (30 мл) при перемешивании при 0°C в течение 0,5 ч добавляли NaH (501 мг, 12,5

ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле). Затем добавляли раствор трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,00 г, 8,36 ммоля, регистрационный № CAS: 203661-69-2) в ДМФ (10 мл). Смесь при перемешивании в течение 2 ч нагревали до 25°C. После завершения смесь выливали в 150 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:1]. Искомое соединение (2,00 г, выход 80%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,65-5,64 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтилиден)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,8 г, 6,09 ммоля) в EtOH (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 мас.%) и Pd/C (100 мг, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Искомое соединение (1,7 г, чистота 80%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,58 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,57 (td, J = 8,0, 16,0 Гц, 1H), 2,36 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 14H).

Стадия 3 -трет-Бутил-2-(2-гидроксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

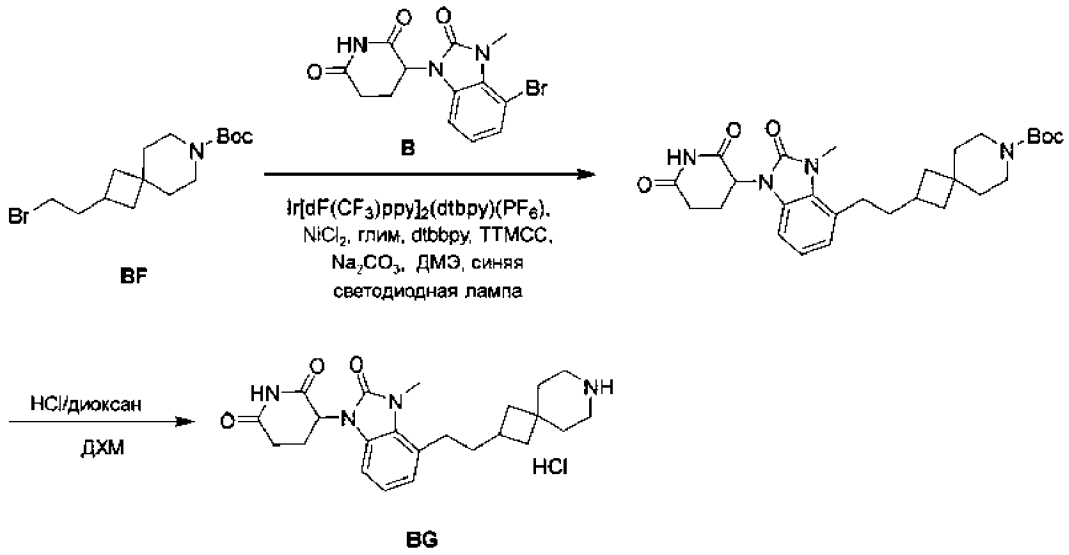
К раствору трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,70 г, 5,72 ммоля) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (373 мг, 17,1 ммоля) и смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ и выливали в 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Искомое соединение (1,50 г, выход 97%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$) δ 3,57-3,45 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,27 (d, J = 8,0, 16,0 Гц, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,61 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 13H).

Стадия 4 - трет-Бутил-2-(2-бромэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(2-гидроксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,50 г, 5,57 ммоля) и PPh_3 (4,38 г, 16,7 ммоля) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли CBr_4 (5,54 г, 16,7 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 3:1] и получали искомое соединение (1,50 г, выход 81%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,38-3,30 (m, 4H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,40 (J = 8,0 Гц, 1H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 13H).

3-[4-[2-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BG)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-(2-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

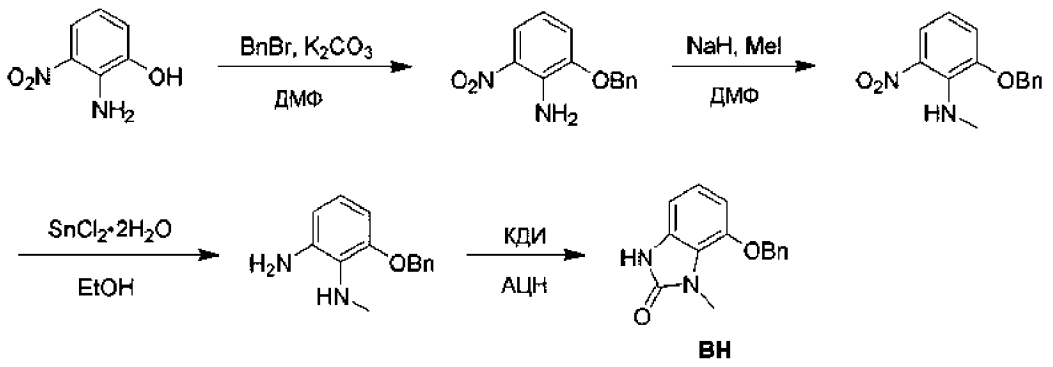
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт B), трет-бутил-2-(2-бромэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,08 г, 3,25 ммоля, промежуточный продукт BF), бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридий(1+)-4-трет-

бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридингексафторфосфат (33,1 мг, 29,5 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (5,88 мг, 14,7 мкмоля), TTMCC (трис(триметилсилил)силан, 735 мг, 2,96 ммоля) и Na_2CO_3 (626 мг, 5,91 ммоля) в ДМЭ (24 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 4 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт (расположенной на расстоянии 7 см) при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК). Искомое соединение (400 мг, выход 26%) получали в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 455,2 $(M+H-56)^+$.

Стадия 2 - 3-(4-(2-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол- 1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (140 мг, 274 мкмоля) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,08 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали. Искомое соединение (110 мг, выход 89%, соль с HCl) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 411,0 $(M+H)^+$.

4-Бензилокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (промежуточный продукт BH)



Стадия 1 - 2-Бензилокси-6-нитроанилин

К раствору 2-амино-3-нитрофенола (60,0 г, 389 ммолей, регистрационный № CAS: 2835-97-4) и K_2CO_3 (107 г, 778 ммолей) в ДМФ (1000 мл) при -10°C добавляли BnBr (79,9 г, 467 ммолей). Затем реакционную смесь нагревали до

25°C и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления H_2O (1000 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×5000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×500 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали а неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3: 1) и получали искомое соединение (95,0 г, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, J = 1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 7,6, 8,8 Гц, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,15 (s, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 245,6 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-Бензилокси-N-метил-6-нитроанилин

К раствору 2-бензилокси-6-нитроанилина (85,0 г, 348 ммолей) в ДМФ (100 мл) при 0°C добавляли NaH (13,9 г, 348 ммолей, 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли MeI (49,4 г, 348 ммолей, 21,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления H_2O (200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 г, выход 90%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (dd, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 7,6, 8,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,16 (s, 3H).

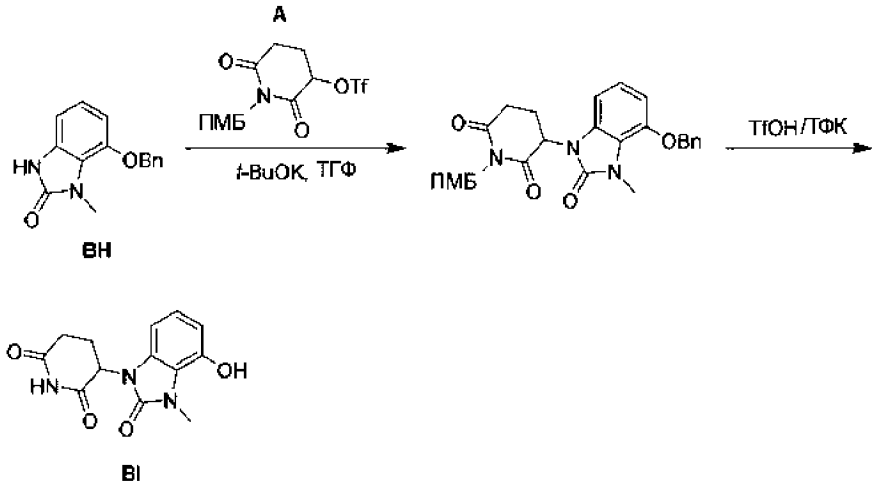
Стадия 3 - 3-Бензилокси-N2-метилбензол-1,2-диамин

К раствору 2-бензилокси-N-метил-6-нитроанилина (75,0 г, 290 ммолей) в EtOH (1500 мл) добавляли $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (327 г, 1,45 моля). Затем реакционную смесь обрабатывали с помощью ультразвукового излучения при 25°C в течение примерно 30 мин. Затем реакционную смесь подщелачивали 1M раствором KOH (5000 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×5000 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (3×500 мл), сушили над $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1) и получали искомое соединение (20,0 г, выход 30%) в виде желтого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,32 (m, 5H), 6,84 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,49-6,38 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,91 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 229,7 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 4-Бензилокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

К раствору 3-бензилокси-N2-метилбензол-1,2-диамина (20,0 г, 87,6 ммоля) в АЦН (600 мл) добавляли КДИ (14,2 г, 87,6 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и твердое вещество собирали и получали искомое соединение (17,0 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 255,0 $(M+H)^+$.

3-(4-Гидрокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BI)



Стадия 1 - 3-(4-Бензилокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

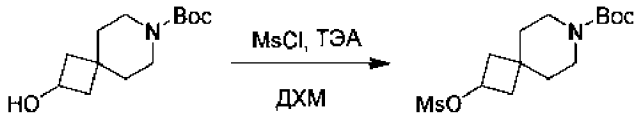
К смеси 4-бензилокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (2,00 г, 7,87 ммоля, промежуточный продукт BH) и ТГФ (60 мл) в атмосфере N_2 при -10°C в течение 0,5 ч добавляли KOtBu (1,77 г, 15,7 ммоля). Затем по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (ПМБ = п-метоксибензил, 7,50 г, 19,6 ммоля, промежуточный продукт A) в ТГФ (20 мл) и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при -10°C в течение 1 ч. После завершения смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА) и получали искомое соединение

(2,20 г, выход 57%) в виде синего твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ7,56-7,50 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,92-6,83 (m, 4H), 6,66 (dd, J = 7,8, 13,6 Гц, 1H), 5,49 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,87-4,73 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,89-2,64 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(4-Гидрокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(4-бензилокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 4,12 ммоля) и ТФК (10,0 мл) добавляли TfOH (17,0 г, 113 ммолей). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФК. Остаток выливали в воду (100 мл), нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до обеспечения pH = 5 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (500 мг, выход 43%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H).

трет-Бутил-2-метилсульфонилокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (промежуточный продукт BJ)

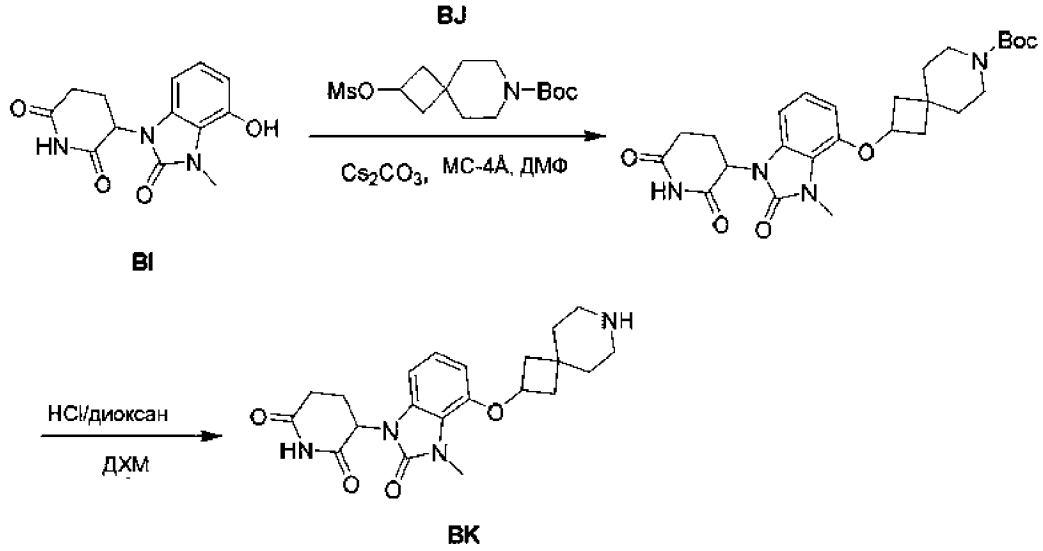


BJ

К раствору трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,00 г, 8,29 ммоля, регистрационный № CAS: 240401-28-9) и ТЭА (2,10 г, 20,7 ммоля) в ДХМ (30 мл) при 0°C по каплям добавляли MsCl (1,14 г, 9,95 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (50 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Органический слой промывали лимонной кислотой (100 мл), рассолом (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,60 г, выход 98%) в виде желтоватого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,04 (t, J = 7,2 Гц, 1H),

3,38-3,28 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

3-[4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-илокси)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BK)



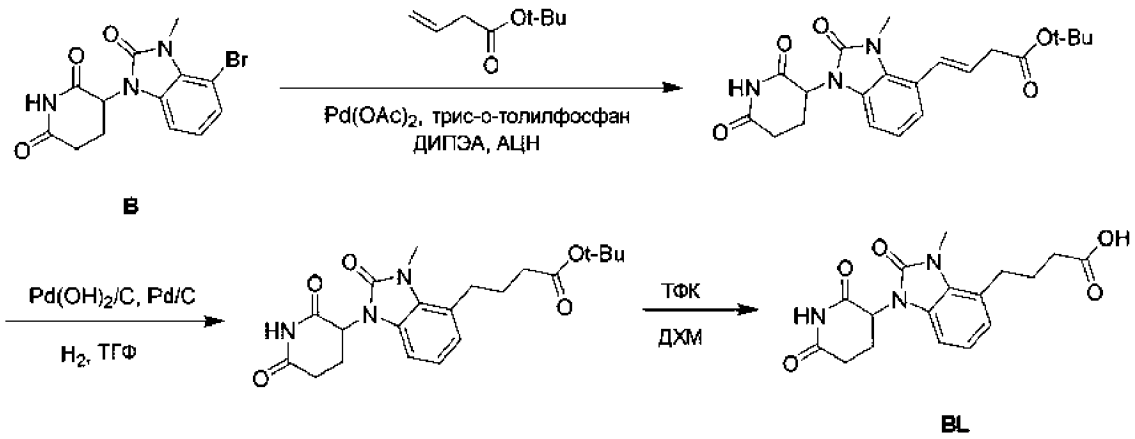
Стадия 1 - трет-Бутил-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]окси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К смеси 3-(4-гидрокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (250 мг, 908 мкмолей, промежуточный продукт BI) и молекулярных сит 4 Å (250 мг) в ДМФ (4,00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (887 мг, 2,72 ммоля) и трет-бутил-2-метилсульфонилокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (870 мг, 2,72 ммоля, промежуточный продукт BJ) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали. Фильтрат подкисляли муравьиной кислотой (0,05 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (br s, 1H), 7,00-6,86 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,86 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,33-3,20 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,06-1,85 (m, 4H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-илокси)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]окси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (70,0 мг, 140 мкмолей) и ДХМ (3,00 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4,00 М, 1,00 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 98%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 399,2 $(M+H)^+$.

4-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)бутановая кислота (промежуточный продукт BL)



Стадия 1 - (E)-трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)бут-3-еноат

Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоля, промежуточный продукт B), трет-бутил-бут-3-еноата (2,52 г, 17,74 ммоля, регистрационный № CAS: 14036-55-6), ДИПЭА (2,29 г, 17,7 ммоля), трис-о-толилфосфана (8,10 г, 26,6 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (199 мг, 887 мкмолей) в АЦН (50 мл) при перемешивании в атмосфере N_2 нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (2,00 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,24-6,03 (m, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 5,38 (d, J = 5,2, 12,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,62-3,47 (m, 3H), 3,26 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

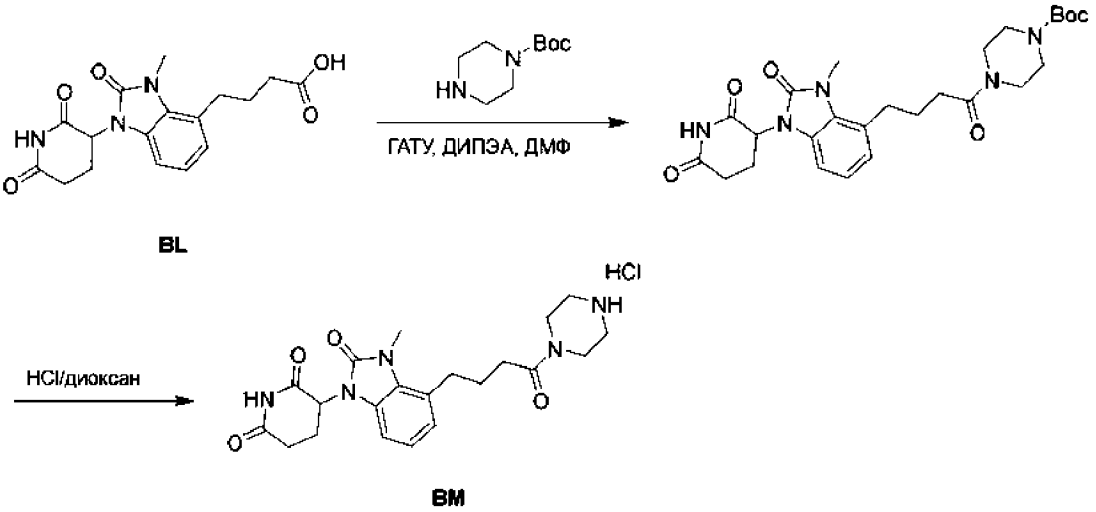
Стадия 2 - трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)бутаноат

К раствору трет-бутил-(Е)-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-еноата (500 мг, 1,25 ммоля) в ТГФ (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 20°С в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Искомое соединение (400 мг, выход 79%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1Н), 7,02-6,95 (m, 2Н), 6,89-6,81 (m, 1Н), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1Н), 3,56 (s, 3Н), 2,95-2,89 (m, 2Н), 2,73-2,61 (m, 2Н), 2,31 (t, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,05-1,94 (m, 1Н), 1,87-1,74 (m, 3Н), 1,41 (s, 9Н).

Стадия 3 - 4-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)бутановая кислота

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутаноата (400 мг, 996 мкмолей) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (4,62 г, 40,5 ммоля, 3,0 мл) и смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали. Искомое соединение (250 мг, выход 72%) получали в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 346,0 $(M+H)^+$.

3-(3-Метил-2-оксо-4-(4-оксо-4-(пиперазин-1-ил)бутил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BM)



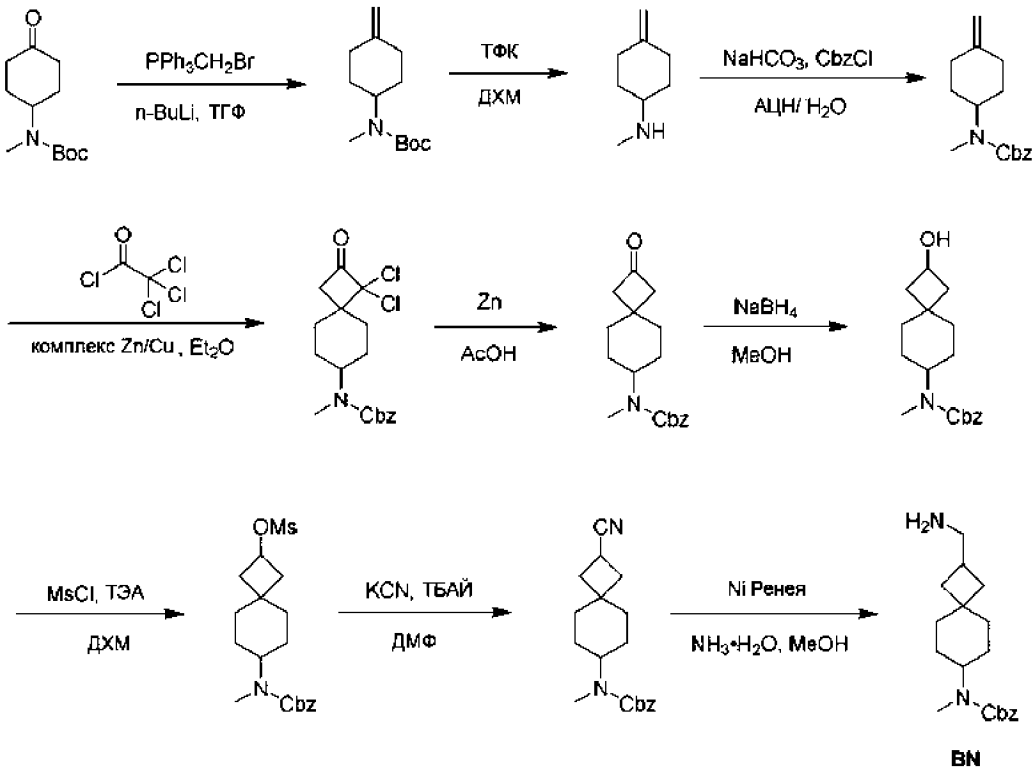
Стадия 1 - трет-Бутил-4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)бутаноил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутановой кислоты (150 мг, 434 мкмоля, промежуточный продукт BL), ГАТУ (247 мг, 651 мкмоль) и ДИПЭА (280 мг, 2,17 ммоля) в ДМФ (1,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 10 мин и затем добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (161 мг, 868 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,1 мл) и смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,2 (M-100+H)$^+$.

Стадия 2 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(4-оксо-4-(пиперазин-1-ил)бутил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутаноил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 97,3 мкмоля) в ДХМ (3,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,0 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 91%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,2 (M+H)$^+$.

Бензил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт BN)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамат

Раствор n-BuLi (2,5 M, 66,0 мл) при -10°C к смеси добавляли метилтрифенилфосфонийбромида (58,9 г, 165 ммолей) и тетрагидрофурана (200 мл). После перемешивания при -10°C в течение 30 мин желтую суспензию охлаждали до -78°C и добавляли раствор трет-бутил-N-метил-N-(4-оксоциклогексил)карбамат (25,0 г, 110 ммолей, регистрационный № CAS: 400899-84-5) в тетрагидрофуране (100 мл). После перемешивания при -78°C в течение 10 мин реакционную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 40/1) и получали искомое соединение (23,7 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,66 (s, 2H), 4,33-3,94 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,48 (m, 9H).

Стадия 2 - N-Метил-4-метиленциклогексиламин

К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамата (5,00 г, 22,2 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,5 ммоля, 5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,31 г, выход 100%, соль с ТФК) в виде бесцветного масла. Продукт являлся нестабильным и его использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,77 (s, 2H), 3,27-3,06 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 2H).

Стадия 3 - Бензил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамат

К раствору N-метил-4-метиленциклогексиламина (5,31 г, 22,2 ммоля, соль с ТФК) и $NaHCO_3$ (6,53 г, 77,7 ммоля, 3,02 мл) в смеси растворителей, содержащей АЦН (50 мл) и H_2O (50 мл), добавляли CbzCl (5,68 г, 33,3 ммоля, 4,73 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления АЦН и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 50:1) и получали искомое соединение (4,00 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,66 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 4,33-4,01 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 260,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - Бензил-N-(3,3-дихлор-2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамата (3,50 г, 13,5 ммоля) в диэтиловом эфире (70 мл) добавляли комплекс Zn/Cu (7 г). Затем по каплям добавляли смесь 2,2,2-трихлорацетилхлорида (7,36 г, 40,5 ммоля, 4,52 мл) и диэтилового эфира (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и фильтровали через слой целита и фильтрат собирали. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) и получали искомое

соединение (3,80 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,21 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,19-4,02 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,86-1,62 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,0 $(M+H)^+$.

Стадия 5 - Бензил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамат

К раствору бензил-N-(3,3-дихлор-2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (3,30 г, 8,91 ммоля) в уксусной кислоте (10 мл) при 15°C добавляли Zn (2,33 г, 35,6 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,40 г, выход 89%) в виде смолообразного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,28 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,20-3,84 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 7H), 1,86-1,68 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 302,2 $(M+H)^+$.

Стадия 6 - Бензил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамата (1,00 г, 3,32 ммоля) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (151 мг, 3,98 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл). Смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола, затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 304,1 $(M+H)^+$.

Стадия 7 - [7-[Бензилоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфонат

К раствору бензил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (1,00 г, 3,30 ммоля) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли ТЭА (1,00 г, 9,89 ммоля, 1,38 мл) и MsCl (566 мг, 4,94 ммоля, 383 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию

останавливали водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,26 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,05-3,74 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,59-1,36 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 382,1 $(M+H)^+$.

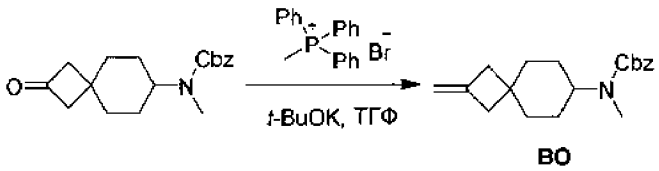
Стадия 8 - Бензил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору [7-[бензилоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфоната (1,26 г, 3,30 ммоля) в ДМФ (10 мл) добавляли KCN (430 мг, 6,61 ммоля, 283 мкл) и ТБАЙ (122 мг, 330 мкмолей). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) и получали искомое соединение (570 мг, выход 55%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,07-3,73 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 313,1 $(M+H)^+$.

Стадия 9 - Бензил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (370 мг, 1,18 ммоля) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли Ni Ренея (101 мг, 1,18 ммоля), $NH_3 \cdot H_2O$ (3,37 г, 31,7 ммоля, 3,70 мл, 33% раствор). Суспензию дегазировали в вакууме и продували несколько раз с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,89-4,50 (m, 2H), 4,04-3,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,48-1,31 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 317,1 $(M+H)^+$.

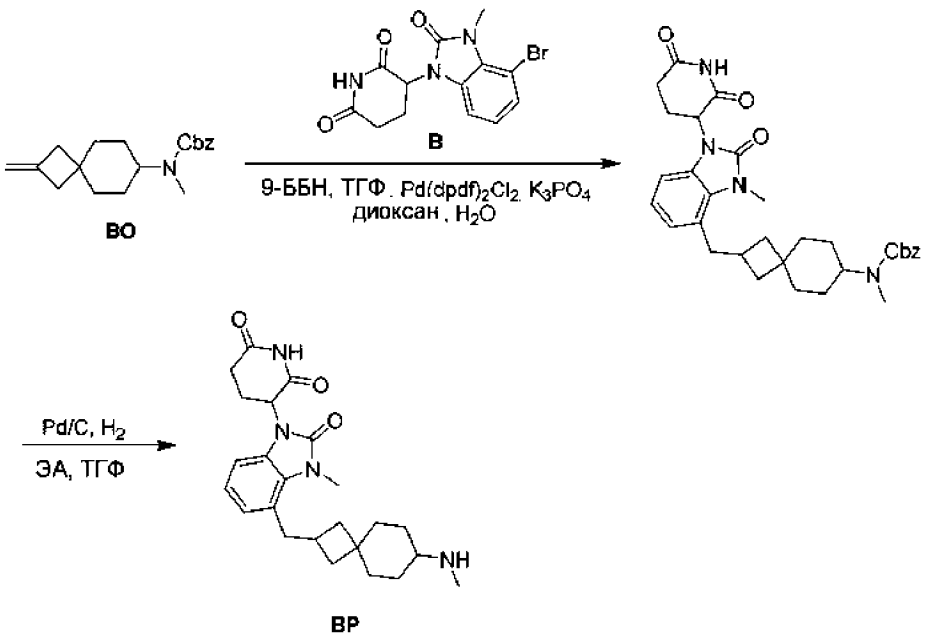
Бензилметил(2-метиленспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамат (промежуточный продукт BO)



BO

К раствору метил(трифенил)фосфонийбромида (1,69 г, 4,74 ммоля) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (532 мг, 4,74 ммоля), затем смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем при 0°C добавляли бензил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамат (650 мг, 2,16 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-5, описанных для получения промежуточного продукта BN) в ТГФ (5 мл) и смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водным раствором NH_4Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 100:1) и получали искомое соединение (400 мг, выход 62%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,89-4,76 (m, 2H), 4,09-3,76 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,41-2,37 (m, 4H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 4H).

3-(3-Метил-4-((7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BP)



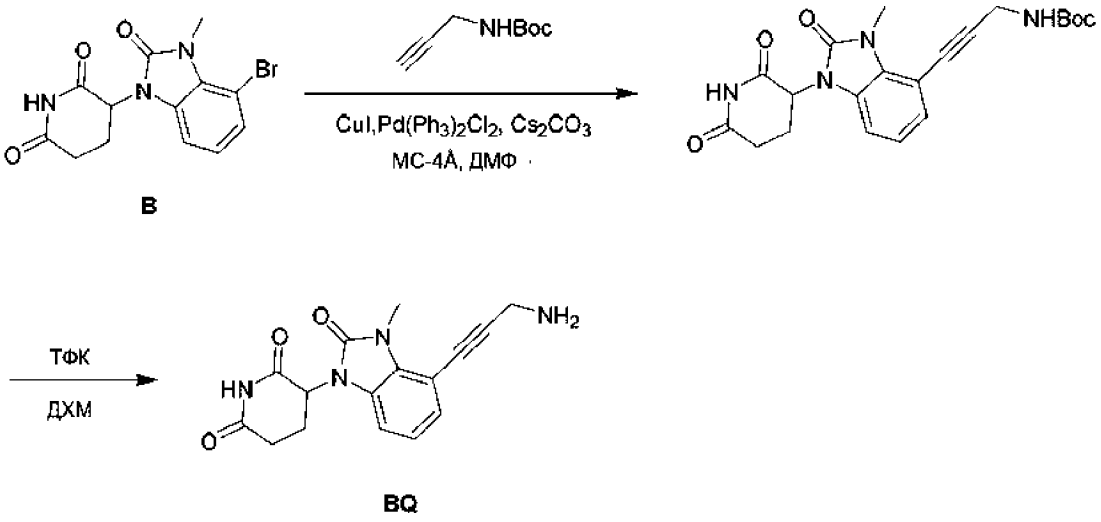
Стадия 1 - Бензил-(2-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)спиро[3.5]нонан-7-ил)(метил)карбамат

Смесь бензил-N-метил-N-(2-метиленспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамата (1,30 г, 4,34 ммоля, промежуточный продукт BO) и 9-ББН (9-борабицикло[3.3.1]нонан, 0,5 М, 8,68 мл, регистрационный № CAS: 280-64-8) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную выше смесь добавляли к смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,20 г, 6,51 ммоля, промежуточный продукт B), комплекса ди-трет-бутил(циклопентил)фосфандихлорпалладий-железо (282 мг, 434 мкмоля) и K_3PO_4 (2,30 г, 10,8 ммоля) в смеси диоксана (20 мл) и H_2O (2 мл). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (МК) и получали искомое соединение (1,10 г, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,52 (s, 1H), 7,49-7,28 (m, 5H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 4,8, 12,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,73-3,46 (m, 3H), 3,20-2,74 (m, 7H), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,68-1,38 (m, 9H).

Стадия 2 - 3-(3-Метил-4-((7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору бензил-N-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 1,79 ммоля) в ЭА (10 мл) и ТГФ (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (200 мг, 10 мас.%). Суспензию дегазировали и 3 раза продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и получали искомое соединение (700 мг, выход 92%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,00-6,92 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 4H), 1,63-1,42 (m, 4H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 2H).

3-[4-(3-Аминопроп-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BQ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]карбамат

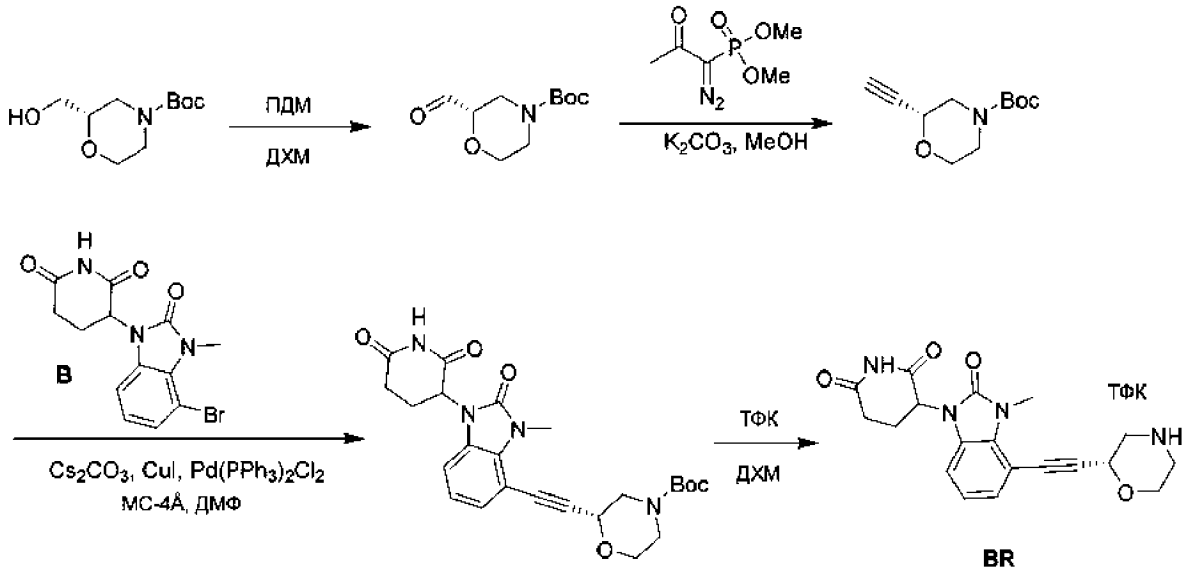
Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт B), CuI (28,1 мг, 147 мкмолей), Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоля), молекулярных сит 4 Å (50,0 мг) и дихлорпалладийтрифенилфосфана (103 мг, 147 мкмолей) в ДМФ (5,00 мл) помещали в атмосферу N_2. Затем к полученному выше раствору добавляли раствор трет-бутил-н-проп-2-инилкарамата (344 мг, 2,22 ммоля,

регистрационный № CAS: 92136-39-5) в ДМФ (5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×15 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150×40 мм×15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 22-52%, 9 мин) и получали искомое соединение (290 мг, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,00 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[4-(3-Аминопроп-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]карбамата (30,0 мг, 72,7 мкмоля) в ДХМ (1,00 мл) добавляли ТФК (308 мг, 2,70 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (31 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 335,1 $(M+Na)^+$.

3-[3-Метил-4-[2-[(2R)-морфолин-2-ил]этинил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BR)



Стадия 1 - трет-Бутил-(2S)-2-формилморфолин-4-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (1,00 г, 4,60 ммоля, регистрационный № CAS: 135065-76-8) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли ПДМ (2,15 г, 5,06 ммоля). Затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и значение pH смеси доводили до равного 7~8 насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,5 г, неочищенное) в виде желтого смолообразного вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-(2R)-2-этинилморфолин-4-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(2S)-2-формилморфолин-4-карбоксилата (1,50 г, 6,97 ммоля) и K_2CO_3 (2,89 г, 20,9 ммоля) в MeOH (10 мл) при 0°C по каплям добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (1,34 г, 6,97 ммоля). Затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 50:1) и получали искомое соединение (630 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,40-4,31 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 3 - трет-Бутил-(2R)-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]морфолин-4-карбоксилат

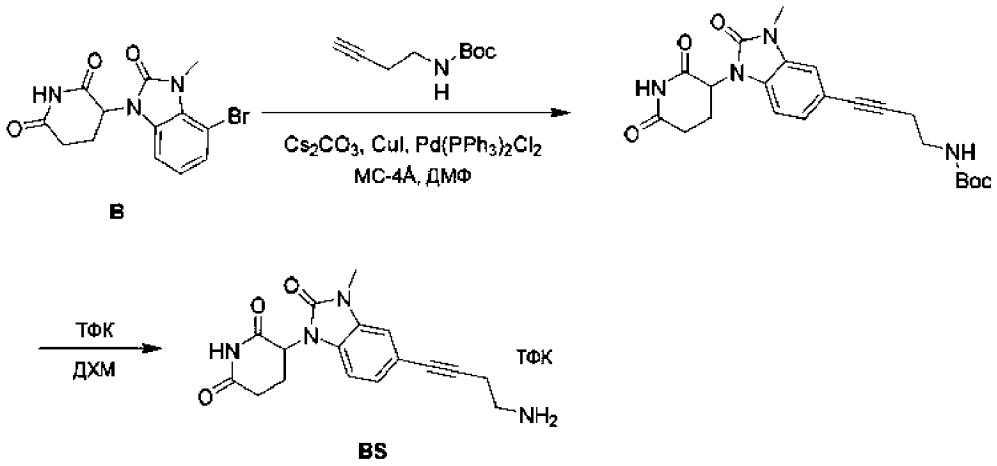
Раствор 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,01 г, 2,98 ммоля, промежуточный продукт B), Cs_2CO_3 (2,91 г, 8,95 ммоля), CuI (56,8 мг, 298 мкмолей), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (209 мг, 298 мкмолей) и молекулярных сит 4 Å (2,98 ммоля) в ДМФ (5 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, затем добавляли раствор трет-бутил-(2R)-2-этинилморфолин-4-карбоксилата (630 мг, 2,98 ммоля) в ДМФ (5 мл). Затем смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на

силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 1:2) и получали искомое соединение (700 мг, выход 46%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 413,3 (M-56)$^+$.

Стадия 4 - 3-[3-Метил-4-[2-[(2R)-морфолин-2-ил]этинил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-(2R)-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]морфолин-4-карбоксилата (40,0 мг, 85,3 мкмоля) в ДХМ (1 мл) при 25°C добавляли ТФК (4,05 ммоля, 0,3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 369,2 (M + H)$^+$.

3-[5-(4-Аминобут-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BS)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]карбамат

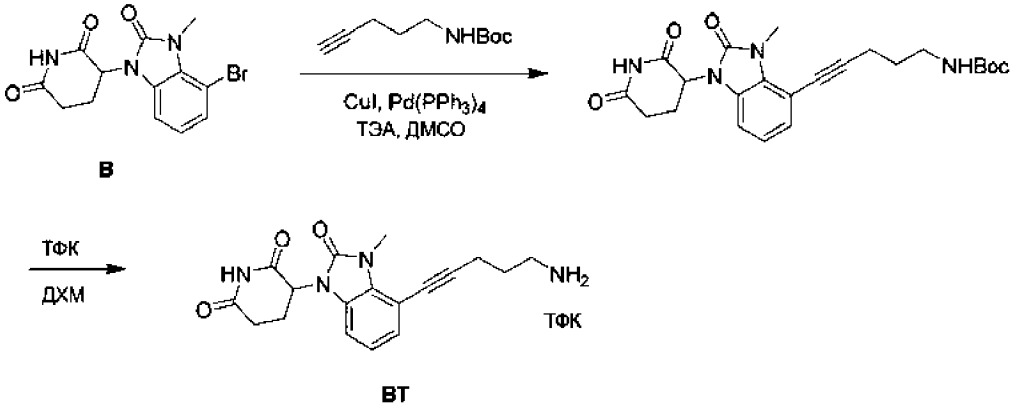
Раствор 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоля, промежуточный продукт B), Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,55 ммоля), CuI (22,5 мг, 118 мкмолей), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмолей) и молекулярных сит 4 Å (1,18 ммоля) в ДМФ (4 мл) дегазировали и трижды продували азотом. Затем добавляли раствор трет-бутил-N-бут-3-инилкарбамат (240 мг, 1,42 ммоля) в ДМФ (1 мл) и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1%

МК) и получали искомое соединение (300 мг, выход 41%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,40-3,17 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,35 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 427,3 $(M + H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-(4-Аминобут-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]карбамата (40,0 мг, 93,7 мкмоля) в ДХМ (1 мл) при 25°C добавляли ТФК (5,94 ммоля, 439 мкл). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 96%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 327,1 $(M + H)^+$.

3-[4-(5-Аминопент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BT)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамат

При перемешивании при КТ к раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (10,00 г, 29,57 ммоля, промежуточный продукт B) в ДМСО (100 мл) добавляли трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамат (8,13 г, 44,36 ммоля, регистрационный № CAS: 151978-50-6), ТЭА (50 мл), CuI (0,56 г, 2,96 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,42 г, 2,96 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. После завершения полученную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×20 мл). Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc

(600 мл) и промывали рассолом (8×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 80% EtOAc в петролейном эфире и получали искомое соединение (11 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (dd, J = 1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 5,4, 12,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,99-2,75 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

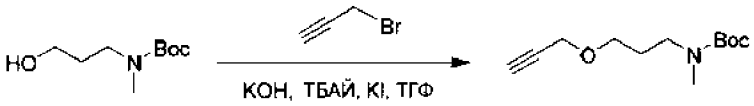
Стадия 2 - 3-[4-(5-Аминопент-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диондифторацетат



3 4

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамата (5,50 г, 12,47 ммоля) в ДХМ (50 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с Et_2O и получали искомое соединение (5,70 г) в виде желтого полужидкого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,16-7,07 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,5, 12,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 341,1.

трет-Бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (промежуточный продукт BU)

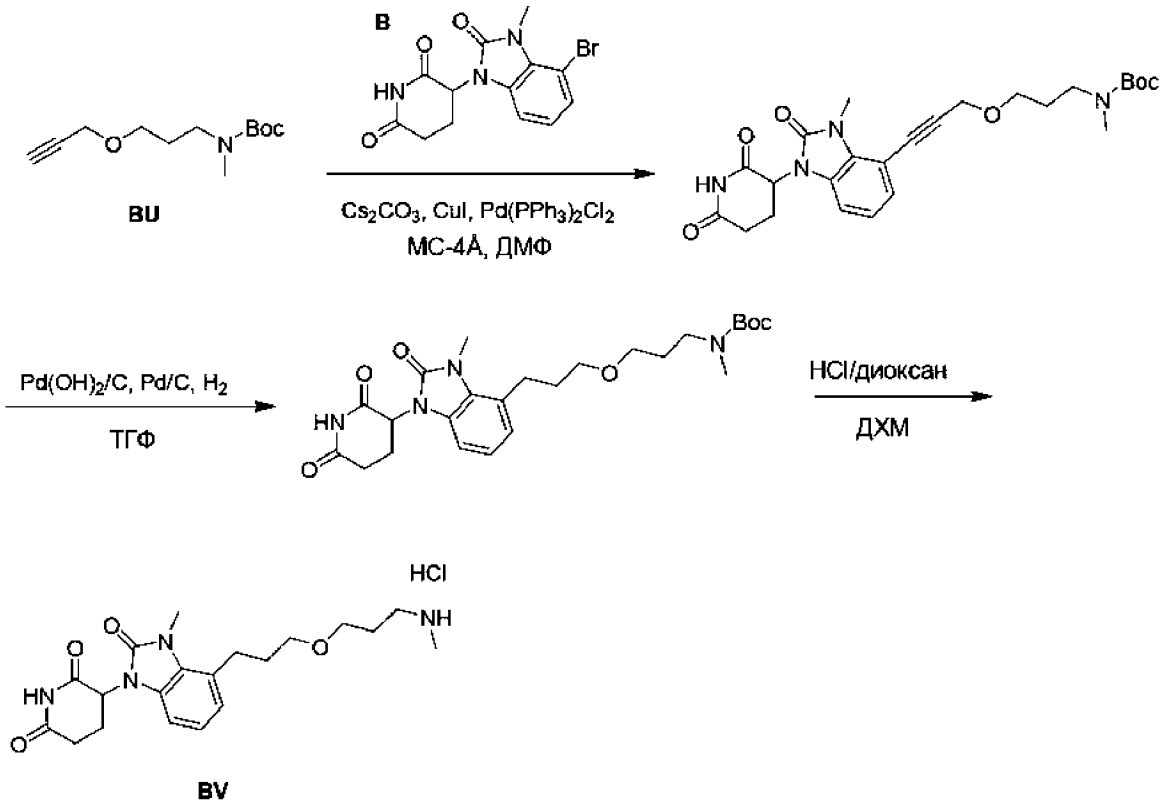


BU

К раствору 3-бромпроп-1-ина (1,32 г, 11,1 ммоля, регистрационный № CAS: 106-96-7) и трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-метилкарбамата (2,00 г, 10,6 ммоля, регистрационный № CAS: 98642-44-5) в ТГФ (20 мл) добавляли ТБАЙ

(234 мг, 634 мкмоля) и KI (263 мг, 1,59 ммоля). Затем к полученной выше смеси добавляли KOH (698 мг, 10,6 ммоля, чистота 85%). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя, остаток разбавляли водой (30 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (3×40 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2) и получали искомое соединение (1,15 г, выход 48%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,15-4,11 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

3-[3-Метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BV)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксипропил]-N-метилкарбамат

3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт B), трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (504 мг, 2,22 ммоля, промежуточный продукт BU), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 177 мкмолей), Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоля), CuI (33,8 мг,

177 мкмолей) и молекулярные сита 4 Å (150 мг) в ДМФ (8 мл) нагревали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 507,3 $(M+Na)^+$.

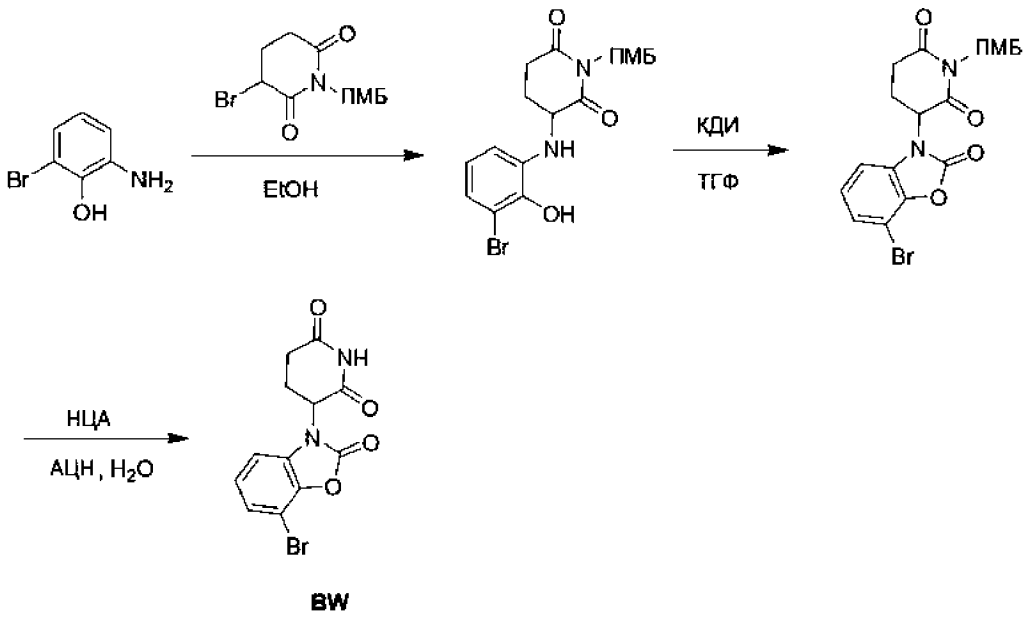
Стадия 2 - трет-Бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксн]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 351 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли Pd/C (0,100 г, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2/C$ (0,100 г, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2)при 25°C в течение 10 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,22 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 511,3 $(M+Na)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 327 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 3,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (160 мг, выход 100%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,44-5,24 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,00-2,91 (m, 4H), 2,74-2,53 (m, 6H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 389,2 $(M+H)^+$.

3-(7-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BW)



BW

Стадия 1 - 3-(3-Бром-2-гидроксифениламино)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (145 мг, 0,77 ммоля) в EtOH (10 мл) при КТ добавляли 2-амино-6-бромфенол (200 мг, 0,64 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 140°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой колоночная хроматография (АЦН/H_2O с добавлением 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (80 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,75 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 6,67-6,59 (m, 2H), 5,48 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,76 (q, J = 14,3 Гц, 2H), 4,58-4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 421,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-(7-Бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

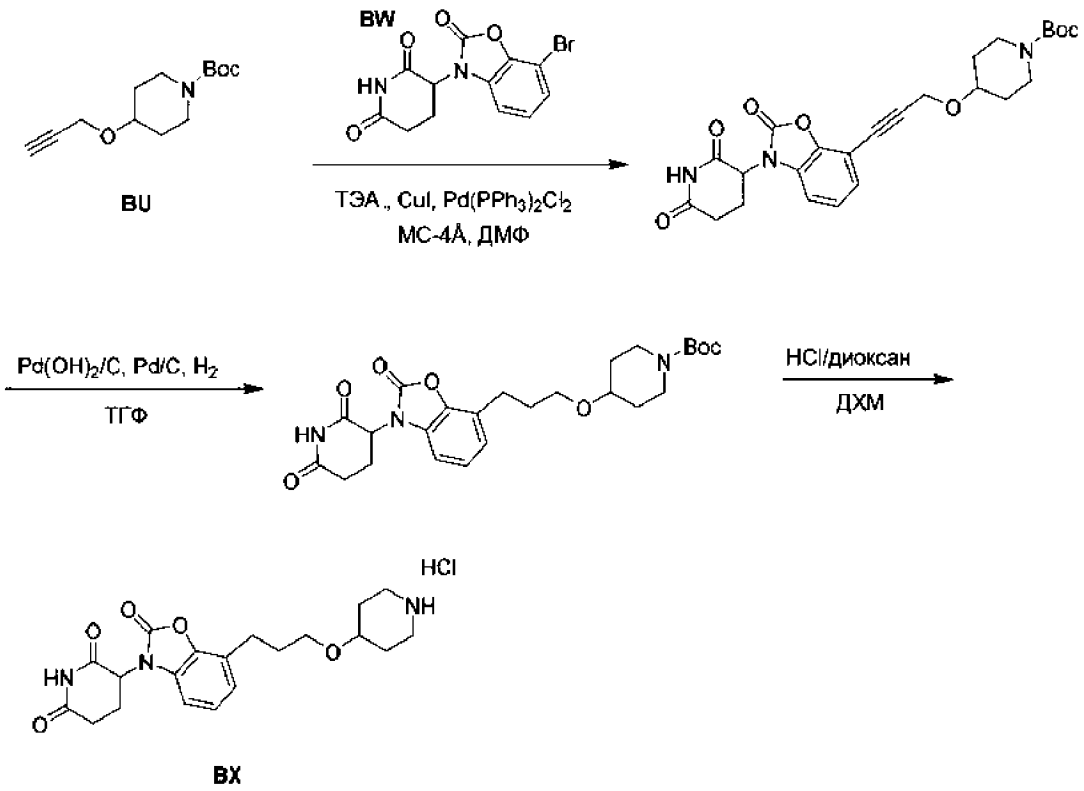
К раствору 3-(3-бром-2-гидроксифениламино)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,19 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 при КТ добавляли раствор КДИ (46 мг, 0,284 ммоля) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) и получали искомое соединение (70 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,39 (dd, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 5,56 (dd, J = 13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,89-4,70 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-(7-Бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(7-бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,180 ммоля) в CH_3CN (2 мл) при КТ по каплям добавляли раствор НЦА (нитрат церия-аммония, 690 мг, 1,26 ммоля) в 0,5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл×2), органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) и получали искомое соединение (9,7 мг, выход 17%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 325,1 $(M+H)^+$.

3-[2-Оксо-7-[3-(4-пиперидилокси)пропил]-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BX)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,54 ммоля, промежуточный продукт BW) и трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (441 мг, 1,85 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта BB) в ДМФ (10 мл) добавляли ТЭА (1,56 г, 15,3 ммоля, 2,14 мл), CuI (29,3 мг, 153 мкмоля) молекулярные сита 4 Å (100 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (107 мг, 153 мкмоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (2×50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (260 мг, выход 34,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,74-2,68 (m,

1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 506,2 $(M+Na)^+$.

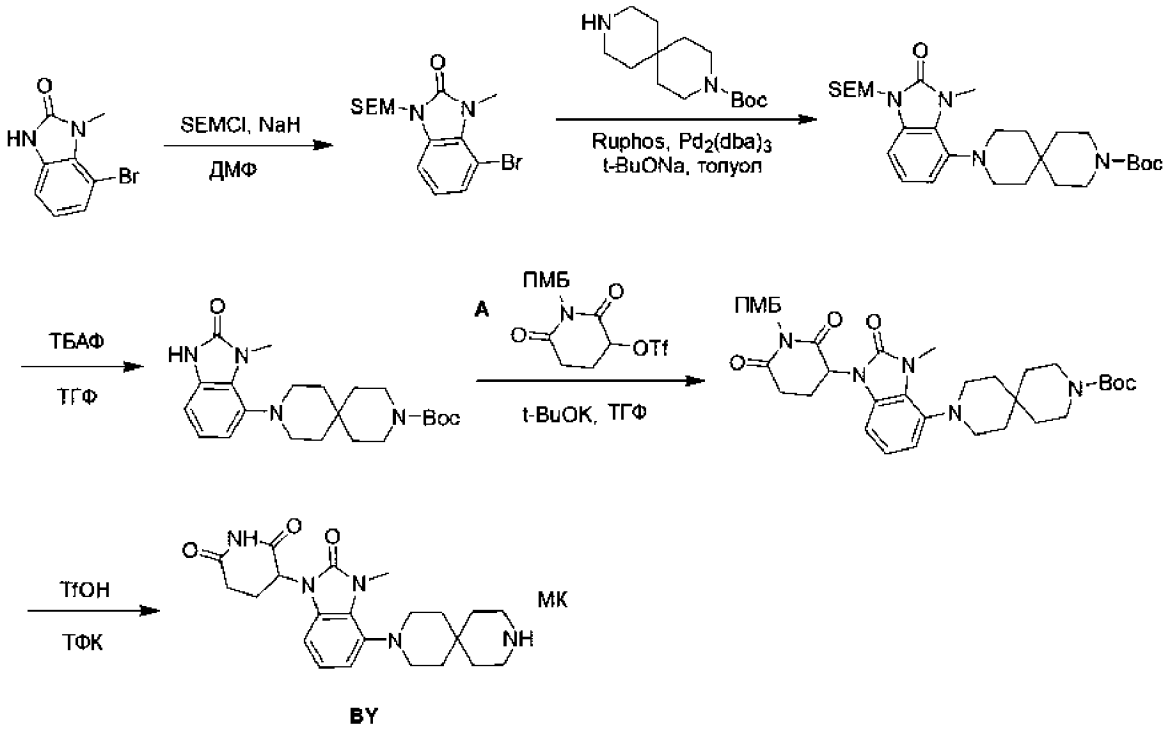
Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 496 мкмолей) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 605 мкмолей, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (220 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,00 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,27 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,1 $(M+Na)^+$.

Стадия 3 - 3-[2-Оксо-7-[3-(4-пиперидилокси)пропил]-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 451 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (190 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,45 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 3H), 2,77 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BY)



Стадия 1 - 4-Бром-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-2-он

К смеси 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (50,0 г, 220 ммолей, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта B) и ДМФ (500 мл) при 0°C добавляли NaH (13,2 г, 330 ммолей, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли SEMCl (44,0 г, 264 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения смесь выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×200 мл) и объединенный органический слой сушили над $Ns2SO_4$. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) и получали искомое соединение (60,0 г, выход 76%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,34-7,21 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-9-[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

К раствору 4-бром-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-2-она (5,0 г, 13,9 ммоля) и трет-бутил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (3,74 г, 14,6 ммоля, регистрационный № CAS: 173405-78-2) в толуоле (50 мл) добавляли RuPhos (1,31 г, 2,80 ммоля), $Pd_2(dba)_3$ (1,28 г, 1,40 ммоля), t-BuONa (3,36 г, 34,9 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (4,4 г, выход 59%) в виде желтого масла. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 531,5 $(M+1)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-9-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил-9-[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-ил]- 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (4,4 г, 8,29 ммоля) в ТГФ (40 мл) добавляли ТБАФ (тетрабутиламмонийфторид, 10,8 г, 41,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и затем экстрагировали с помощью ЭА (2×100 мл), промывали рассолом (2×200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1, ПЭ/ЭА = 1/1) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,04-2,86 (m, 4H), 1,79-1,58 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,46-1,35 (m, 2H); ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 401,2 $(M+1)^+$.

Стадия 4 - трет-Бутил-9-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

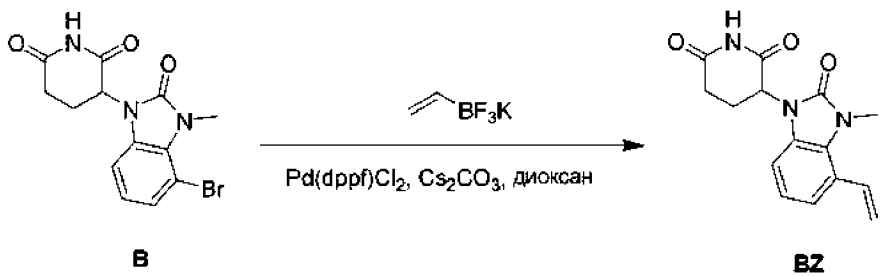
К раствору трет-бутил-9-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (2,2 г, 5,49 ммоля) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (924 мг, 8,24 ммоля), смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (2,30 г,

6,04 ммоля, промежуточный продукт A) в ТГФ (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью HCOOH до pH = 3-5, разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (2×100 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл) и затем концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (2,3 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 2H), 6,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,03-4,92 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,46-1,37 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 632,5 $(M+1)^+$.

Стадия 5 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-9-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (500 мг, 791 мкмоль) в ТФК (2,4 мл) добавляли TfOH (850 мг, 5,66 ммоля, 500 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (250 мг, выход 69%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 4H), 2,95-2,81 (m, 5H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,63-1,45 (m, 4H).

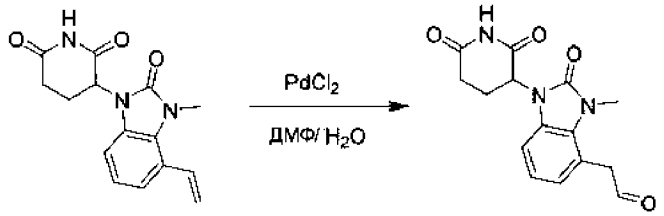
3-(3-Метил-2-оксо-4-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт BZ)



B BZ

Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (10,0 г, 29,5 ммоля, промежуточный продукт B), трифтор(винил)бората калия (11,8 г, 88,7 ммоля, регистрационный № CAS: 13682-77-4), Cs_2CO_3 (2 M раствор в воде, 29,5 мл) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1,69 г, 2,07 ммоля) в диоксане (300 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) и получали искомое соединение (5,70 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 10,8, 17,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 5,72 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,47-5,31 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H).

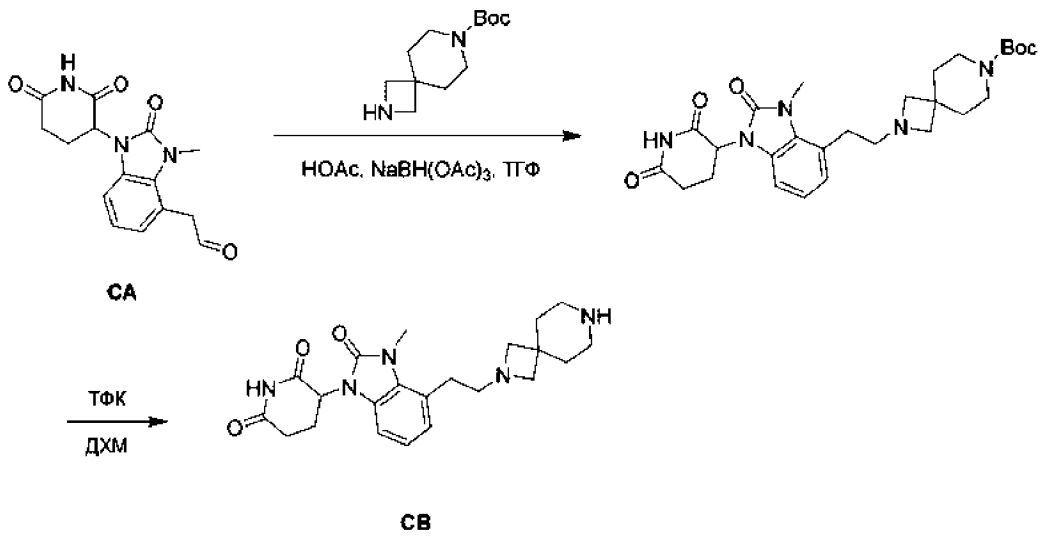
2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]ацетальдегид (промежуточный продукт CA)



BZ CA

К раствору 3-(3-метил-2-оксо-4-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 3,51 ммоля, промежуточный продукт BZ) в смеси растворителей, содержащей ДМФ (20 мл) и H_2O (2 мл), в атмосфере N_2 при 25°C добавляли $PdCl_2$ (1,24 г, 7,01 ммоля, регистрационный № CAS: 7647-10-1). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (260 мг, выход 24%) в виде черно-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 301,9 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CB)



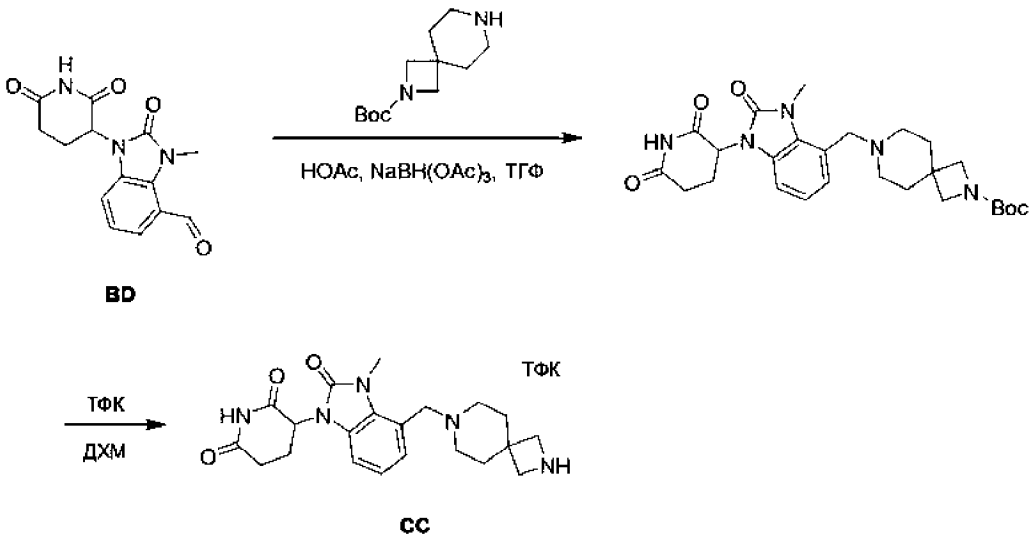
Стадия 1 - трет-Бутил-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К смеси 2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]ацетальдегида (200 мг, 663 мкмоля, промежуточный продукт CA) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (187 мг, 663 мкмоля, регистрационный № CAS: 896464-16-7) в ТГФ (5 мл) при 25°C одной порцией добавляли HOAc (39,8 мг, 663 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (281 мг, 1,33 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали водой (0,5 мл) и затем смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 6-36%, 10 мин) и получали искомое соединение (35,0 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (15,0 мг, 29,3 мкмоля) и ДХМ (3 мл) при 25°C добавляли ТФК (3,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (15,0 мг, выход 97%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 412,3 $(M+H)^+$.

3-[4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CC)



Стадия 1 - трет-Бутил-7-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

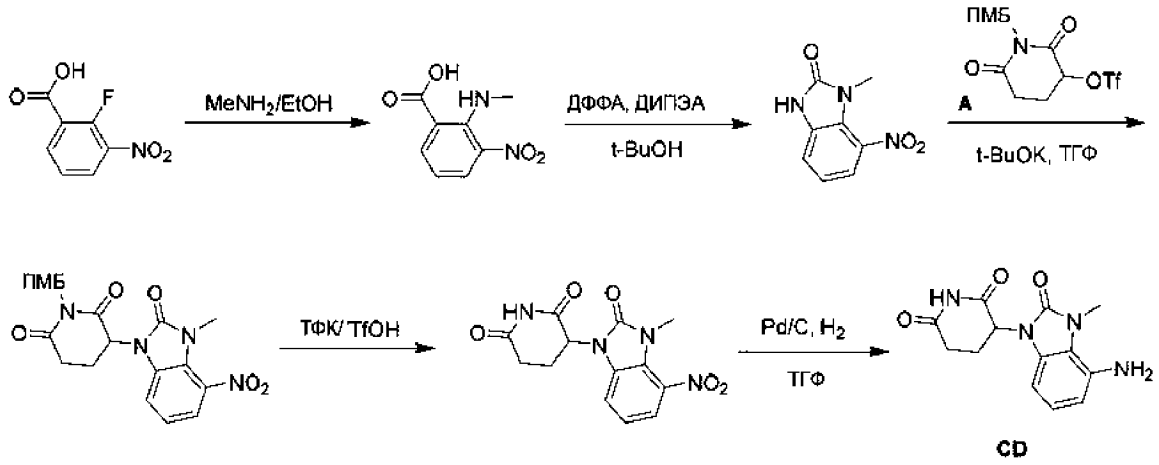
К раствору трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (133 мг, 591 мкмоль, регистрационный № CAS: 236406-55-6) в ТГФ (15 мл) и ДМФ (3 мл) добавляли HOAc (591 мкмоль, 33,8 мкл) и 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегид (170 мг, 591 мкмоль, промежуточный продукт BD). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин, затем к смеси при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (250 мг, 1,18 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 45 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью 1 мл H_2O и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (115 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,44-5,29 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,63 (s, 5H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 498,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-7-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (50,0

мг, 100 мкмолей) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли ТФК (54,0 ммоля, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (38 мг, выход 95%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 398,2 $(M+H)^+$.

3-(4-Амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CD)



Стадия 1 - 2-(Метиламино)-3-нитробензойная кислота

К раствору $MeNH_2$/EtOH (54,0 ммоля, 200 мл, 30% раствор) при 0°C порциями добавляли 2-фтор-3-нитробензойную кислоту (10,0 г, 54,0 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл), подкисляли лимонной кислотой до обеспечения pH = 3-5, перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме и получали искомое соединение (9,60 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H).

Стадия 2 - 3-Метил-4-нитро-1H-бензимидазол-2-он

К раствору 2-(метиламино)-3-нитробензойной кислоты (8,60 г, 43,8 ммоля) и ДИПЭА (17,0 г, 132 ммоля) в t-BuOH (200 мл) при 0°C по каплям добавляли ДФФА (12,1 г, 43,8 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью MeOH (100 мл), охлаждали до 10-20°C, фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме и получали искомое соединение (6,80 г, выход 80%) в виде желтого твердого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 3,34 (s, 3H).

Стадия 3 - 1-[(4-Метоксифенил)метил]-3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-метил-4-нитро-1H-бензимидазол-2-она (7,20 г, 37,3 ммоля) в ТГФ (70 мл) при -10 - 0°C добавляли t-BuOK (8,37 г, 74,6 ммоля). Через 1 ч к полученной выше смеси добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (21,3 г, 55,9 ммоля, промежуточный продукт A) в ТГФ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0-20°C в течение 12 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью МК до обеспечения pH = 3-5, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×300 мл). Органический слой промывали рассолом (200 мл), затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (5,80 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,93-6,78 (m, 2H), 5,67 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,94-4,62 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H).

Стадия 4 - 3-(3-Метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

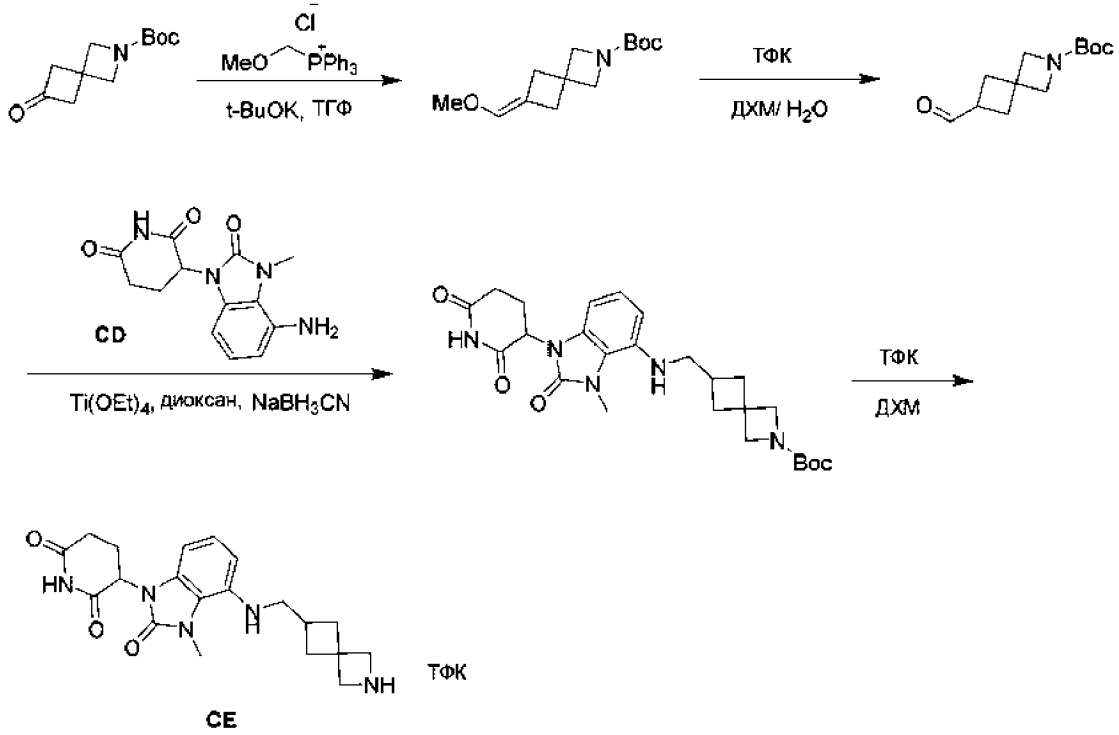
К раствору 1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 4,71 ммоля) в ТФК (20 мл) добавляли TfOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (900 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,51 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H).

Стадия 5 - 3-(4-Амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (850 мг, 2,79 ммоля) в ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 мас.%).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 20°C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,70 г, выход 91%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 275,1 $(M+H)^+$.

3-[4-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илметиламино)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CE)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К суспензии хлор-(метоксиметил)трифенилфосфана (6,33 г, 18,4 ммоля, регистрационный № CAS: 1181816-12-5) в толуоле (45 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (2 г, 18,4 ммоля). Смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. К смеси при 10°C добавляли раствор трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,00 г, 14,2 ммоля, регистрационный № CAS: 4009-98-7) в толуоле (35 мл). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1-15:1) и

получали искомое соединение в виде светло-желтого масла (1,20 г, выход 35%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,81 (J = 2,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 2,87 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (400 мг, 1,67 ммоля) в ДХМ (4 мл) и H_2O (2 мл) при 25°C добавляли ТФК (1,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (3×45 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1-15:1) и получали искомое соединение (137 мг, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,73 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

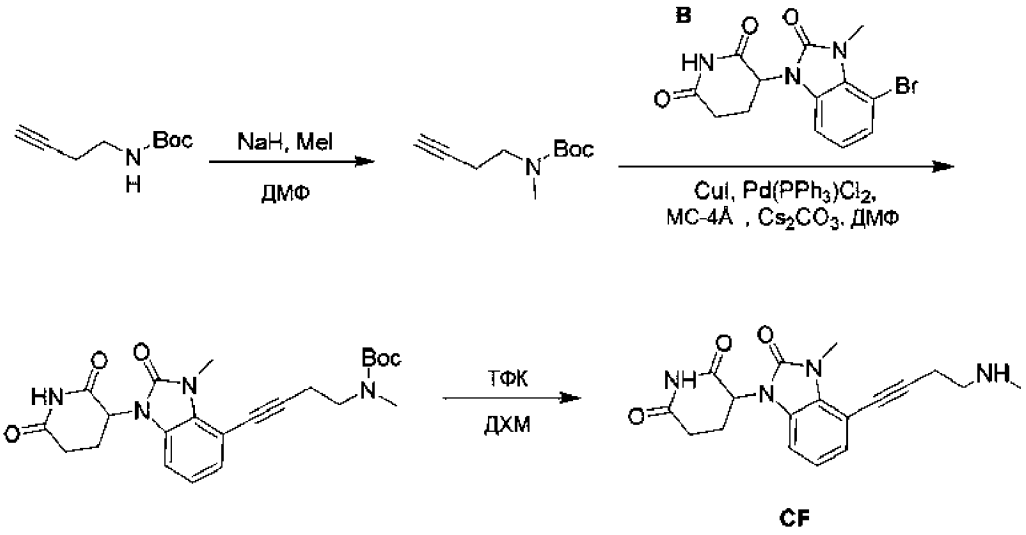
Стадия 3 - трет-Бутил-6-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]амино]метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (80,0 мг, 355 мкмолей), 3-(4-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (97,4 мг, 355 мкмолей, промежуточный продукт CD) в диоксане (4,5 мл) при 25°C в течение 16 ч добавляли $Ti(OEt)_4$ (162 мг, 710,22 мкмоля). Затем к смеси добавляли $NaBH_3CN$ (44,6 мг, 710 мкмолей) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (137 мг, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,13 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,40-2,33 (m, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,05 (s, 4H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,08 (s, 1H) ; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 384,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 3-[4-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илметиламино)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-6-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]амино]метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (70,0 мг, 145 мкмолей) в ДХМ (1,5 мл) при 25°C добавляли ТФК (1,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (70,0 мг, выход 97 %, соль с ТФК). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 6,86 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,42 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,28 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,98 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,89 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,04 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,50 (d, J = 1,6, 3,5 Гц, 11H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,53 (s, 1H).

3-(3-Метил-4-(4-(метиламино)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CF)



CF

Стадия 1 - трет-Бутилбут-3-ин-1-ил(метил)карбамат

К раствору трет-бутил-N-бут-3-инилкарбамата (7 г, 41,4 ммоля, регистрационный № CAS: 149990-27-2) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляли NaH (1,99 г, 49,6 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли MeI (11,7 г, 82,7 ммоля) и смесь перемешивали при 40°C в течение 15,5 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (250 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические

слои промывали раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:1) и получали искомое соединение (4,5 г, выход 59%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,38 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,97 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

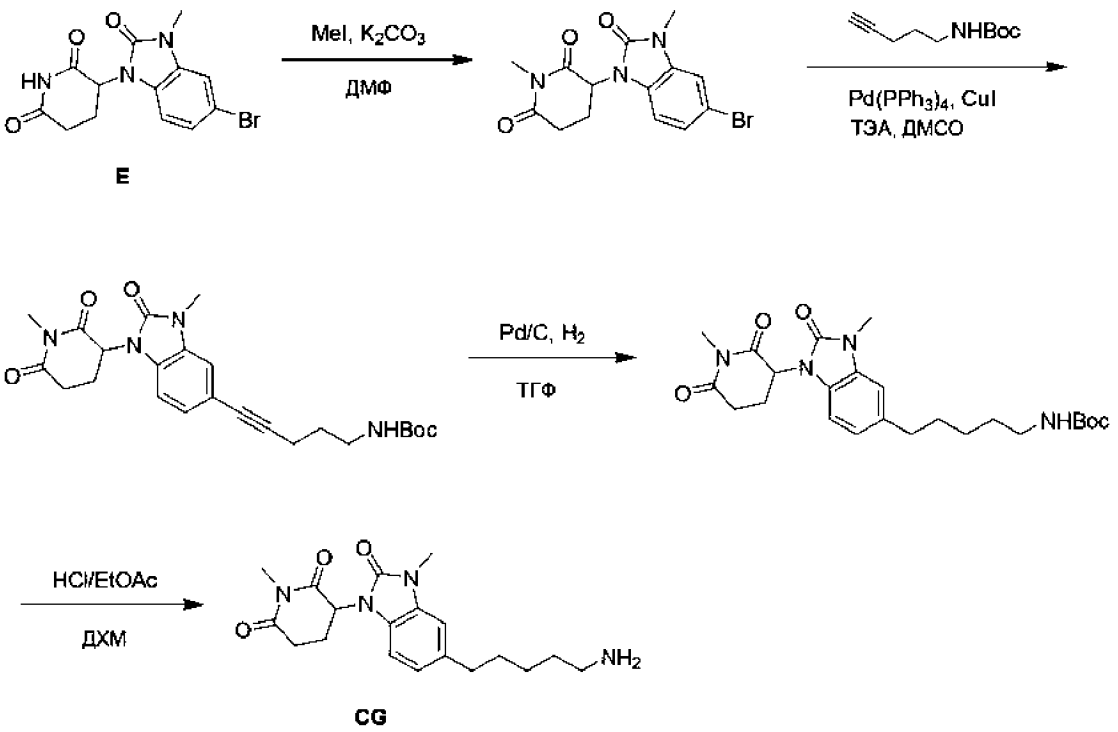
Стадия 2 - трет-Бутил-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)бут-3-ин-1-ил)(метил)карбамат

Раствор 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,54 г, 4,55 ммоля, промежуточный продукт B), Cs_2CO_3 (4,45 г, 13,7 ммоля), CuI (86,6 мг, 455 мкмолей), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (319 мг, 455 мкмолей) и молекулярных сит 4 Å (500 мг) в ДМФ (10 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, затем добавляли раствор трет-бутил-N-бут-3-инил-N-метилкарбамата (1 г, 5,46 ммоля) в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомое соединение (1,40 г, выход 61%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 12,8, 5,6 Гц, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,94-2,63 (m, 6H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 341,1 $(M+H\text{-Boc})^+$.

Стадия 3 - 3-(3-Метил-4-(4-(метиламино)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инил]-N-метилкарбамата (100 мг, 227 мкмолей) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 341,3 $(M+H)^+$.

3-[5-(5-Аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CG)



Стадия 1: 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-метилпиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E) в ДМФ (30 мл) добавляли MeI (848 мг, 5,97 ммоля, 371 мкл) и K_2CO_3 (2,05 г, 14,8 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (100×2 мл) и водой (50 мл) и отделенный органический слой промывали рассолом (50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с использованием колонки (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:7) и получали искомое соединение (518 мг, 1,47 ммоля, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$) δ част./млн 7,21 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 13,2, 5,6 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,69 (qd, J = 13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,21 (dtd, J = 12,8, 5,2, 5,2, 2,8 Гц, 1H).

Стадия 2: трет-Бутил-N-[5-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]карбамат

К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-метилпиперидин-2,6-диона (0,3 г, 851 мкмоль) и трет-бутил-N-пент-4-инилкарбамата (240,00 мг, 1,31 ммоля, регистрационный № CAS: 151978-50-6) в ДМСО (5 мл) в атмосфере азота при 25°C порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (110 мг, 95,2 мкмоля), CuI (20 мг, 105 мкмолей) и ТЭА (872,40 мг, 8,62 ммоля, 1,20 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь подвергали распределению между этилацетатом (100 мл×2) и водой (50 мл). Отделенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с использованием колонки (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1) и получали искомое соединение (290 мг, 638 мкмолей, выход 75%) в виде светло-красного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$) δ част./млн 7,73-7,66 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,72 (qd, J = 13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,49 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,82 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 3: трет-Бутил-N-[5-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]карбамат

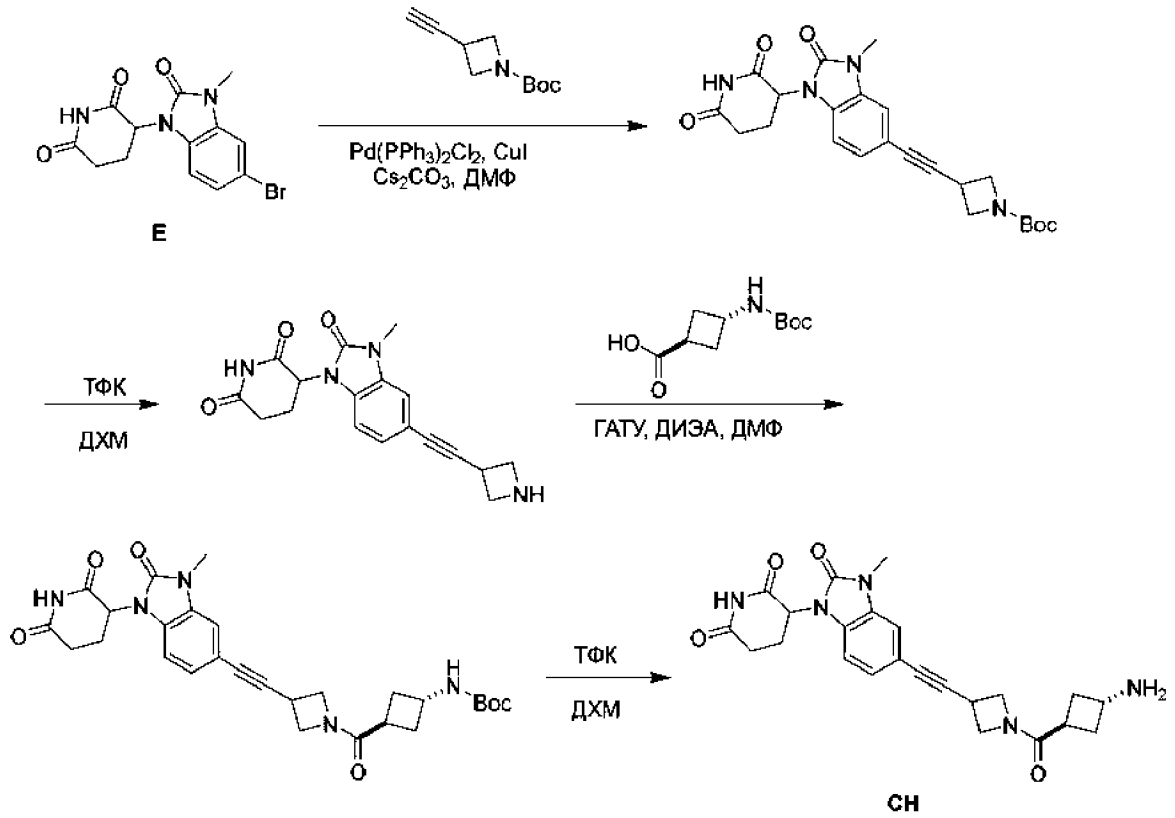
К раствору трет-бутил-N-[5-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]карбамата (120 мг, 264 мкмоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (300,00 мг, 253,31 мкмоля, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 при 25°C в течение 12 ч. После завершения остаток промывали с помощью MeOH, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, дихлорметан:метанол = 10:1) и получали искомое соединение (110 мг, 240 мкмолей, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z: 459,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4: 3-[5-(5-Аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[5-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]карбамата (110 мг, 240 мкмолей) в ДХМ (1 мл) одной порцией медленно добавляли ТФК (308 мг, 2,70 ммоля, 0,2 мл) и

полученный раствор перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и ТФК. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-АЦН]; B, %: 1-45%, мин) и получали искомое соединение (60 мг, 167,39 мкмоля, выход 69,78%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z: 359,2 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-(3-Аминоциклобутанкарбонил)азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CH)



Стадия 1 - трет-Бутил-3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-карбоксилат

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (800 мг, 2,37 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-3-этинилазетидин-1-карбоксилата (857 мг, 4,73 ммоля регистрационный № CAS: 287093-01-5), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 236 мкмолей), CuI (22,5 мг, 118 мкмолей) и Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,10 ммоля) в ДМФ (16 мл) дегазировали и продували трижды с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат) и получали искомое соединение (900 мг, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,66 (tt, J = 6,1, 8,6 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 2,86 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,59 (d, J = 18,8 Гц, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,43- 1,38 (m, 9H).

Стадия 2 - 3-[5-[2-(Азетидин-3-ил)этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,14 ммоля) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,1 ммоля, 1 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток и получали искомое соединение (360 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 339,1 (M+H).

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[3-[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-карбонил]циклобутил]карбамат

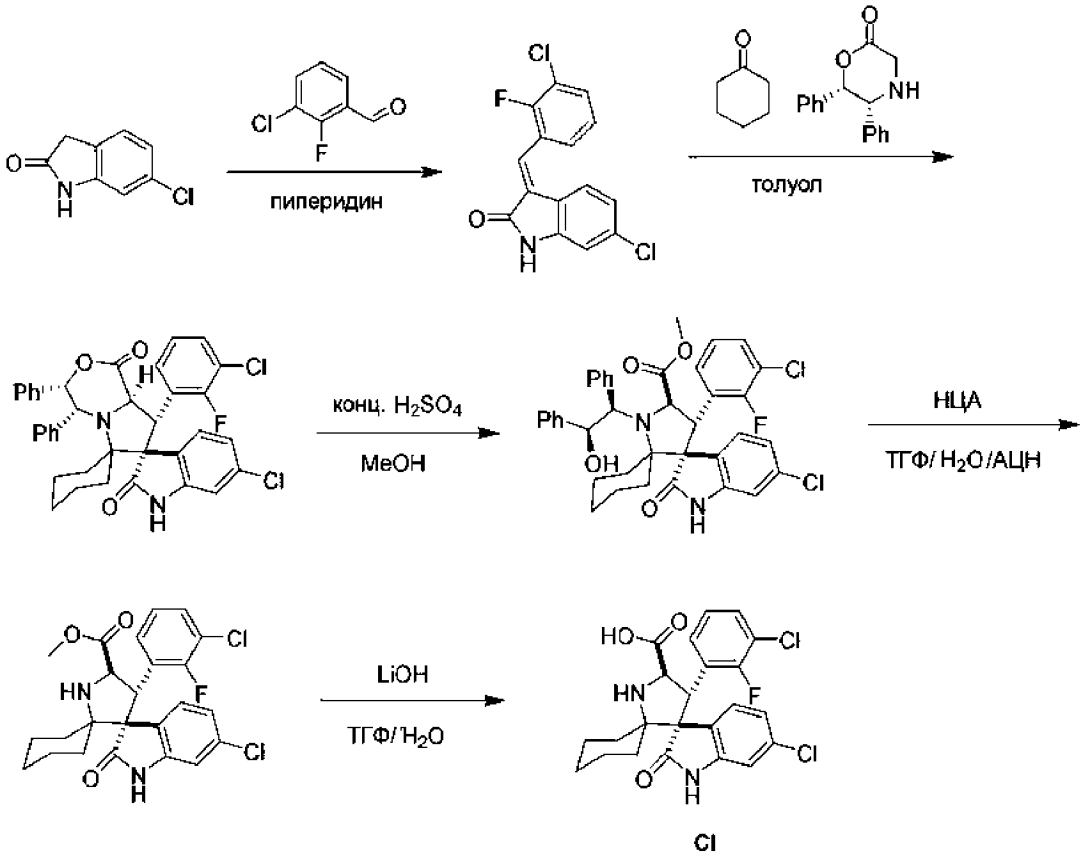
К раствору ГАТУ (525 мг, 1,38 ммоля), 3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоновой кислоты (229 мг, 1,06 ммоля регистрационный № CAS: 1008773-79-2), ДИЭА (687 мг, 5,32 ммоля) в ДМФ (4 мл) добавляли 3-[5-[2-(азетидин-3-ил)этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (360 мг, 1,06 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и получали искомое соединение (100 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,14-10,84 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 5,29 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,02-3,88 (m, 4H), 3,76 (dd, J = 6,4, 8,8 Гц, 1H), 3,06 (J = 4,0, 7,2 Гц, 1H), 2,87-2,75 (m, 4H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,28 (s, 9H).

Стадия 4 - 3-[5-[2-[1-(3-Аминоциклобутанкарбонил)азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-карбонил]циклобутил]карбамата (100

мг, 186 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (616 мг, 5,40 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток, искомое соединение (80 мг, выход 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 436,2 (M+H).

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт CI)



Стадия 1 - (3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилен]индолин-2-он

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 6-хлориндолин-2-он (89,6 г, 535 ммолей, регистрационный № CAS: 56341-37-8), 3-хлор-2-фторбензальдегид (84,8 г, 535 ммолей, регистрационный № CAS: 85070-48-0), MeOH (1700 мл) и пиперидин (9,11 г, 107 ммолей). Смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч, затем при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и получали искомый продукт (160 г, выход 94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,87 (s, 1H), 7,82-7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03-6,77 (m, 2H).

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]дион

(3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилен]индолин-2-он (50 г, 162 ммоля), (5R,6S)-5,6-дифенилморфолин-2-он (49,3 г, 194 ммоля, регистрационный № CAS: 282735-66-4) и циклогексанон (31,8 г, 324 ммоля, 33,6 мл) растворяли в ТГФ (75 мл) и толуоле (750 мл) и нагревали при 140°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 5/1) и получали искомое соединение (160 г, чистота 97%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,79 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 4H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 3H), 6,66 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,39 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 4H), 1,10-0,78 (m, 1H).

Стадия 3 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]оксодиспиро[BLAH]карбоксилат

H_2SO_4 (9,07 г, 92,5 ммоля, 4,93 мл) добавляли к раствору промежуточного хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]диона (9,0 г, 14,03 ммоля) в MeOH (70 мл) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (7,0 г, чистота 84,2%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,74-7,68 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 6H), 7,19-7,11 (m, 6H), 7,10-6,98 (m, 4H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 3H).

Стадия 4 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксилат

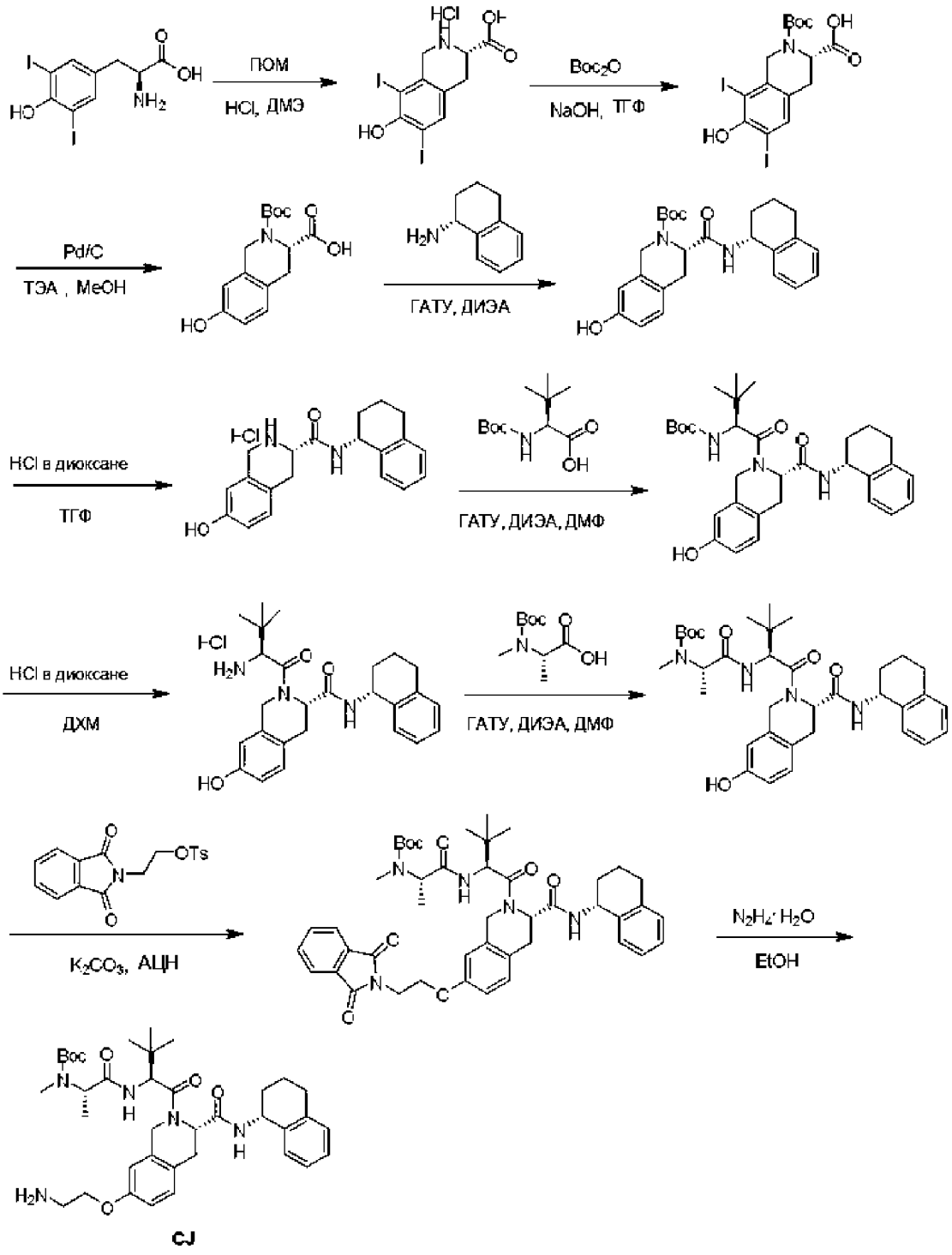
Полученный промежуточный метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]оксодиспиро[BLAH]карбоксилат (7,0 г, 10,3 ммоля) растворяли в АЦН (78 мл), затем добавляли НЦА (11,3 г, 20,7 ммоля),, затем добавляли H_2O (78 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30

мин. После завершения реакцию останавливали путем добавления смеси в холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1) и получали искомое соединение (1,58 г, чистота 31%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 477,2 $(M+H)^+$.

Стадия 5 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксилат (2,00 г, 4,19 ммоля) растворяли в ТГФ (14 мл) и добавляли $LiOH·H_2O$ (527 мг, 12,5 ммоля), затем воду (14 мл) и MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. После завершения добавляли воду (20 мл) и реакционную смесь медленно нейтрализовали 2M раствором HCl и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и получали искомое соединение (1,50 г, выход 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,75-10,57 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 463,2 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-(2-аминоэтокси)-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт CJ)



Стадия 1 - Гидрохлорид (S)-7-гидрокси-6,8-дийод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты

При перемешивании к раствору 3,5-дийодтирозина (264 г, 609,72 ммоля, регистрационный № CAS: 18835-59-1) в концентрированной HCl (3 л) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ДМЭ (300 мл), полиформальдегид (ПОМ (полиоксиметилен), 329 г, 3658,38 ммоля). Полученную смесь

перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C осаждались твердые вещества и их собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью ДМЭ (3×100 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (170 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,04 (s, 1H), 10,23 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 4,9, 11,0 Гц, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 445,8.

Стадия 2 - (S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-7-гидрокси-6,8-дийод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору гидрохлорида (3S)-7-гидрокси-6,8-дийод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (300 г, 623,12 ммоля) в 1 н. растворе NaOH (2,00 л) в атмосфере азота при 0°C добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (149 г, 685,41 ммоля) в ТГФ (500 мл). После перемешивания при КТ в течение 6 ч смесь подкисляли до pH = 4 водным раствором HCl. Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3×20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×300 мл) и сушили над безводным $MgSO_4$. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с твердым осадком на фильтре и твердым веществом, извлеченным из водного слоя, и получали искомое соединение (320 г, выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,35 (s, 1H),7,59 (s, 1H), 4,72 (ddd, J = 3,0, 6,2, 50,7 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 17,3, 20,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J = 10,4, 17,3 Гц, 1H), 3,13-2,90 (m, 2H), 1,43 (d, J = 23,8 Гц, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^-$ =543,9.

Стадия 3 - (S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота

К раствору (3S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-6,8-дийод-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоновой кислоты (320 г, 587,03 ммоля) в MeOH (800 мл) в атмосфере азота добавляли ТЭА (131 г, 1291,43 ммоля) и Pd/C (62,47 г, 10 мас.%). Смесь гидрировали в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, при КТ в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток разбавляли водой (1,5 л) и смесь подкисляли до pH = 4 водным раствором HCl. Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3×50 мл). Твердое вещество сушили в вакууме и получали искомое соединение (150 г, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,62-6,50 (m, 2H), 4,87-4,22 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H), 1,43 (d, J = 26,0 Гц, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^-$ =292,1.

Стадия 4: трет-Бутил-(S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

При перемешивании к смеси (3S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоновой кислоты (150 г, 511,39 ммоля) и (1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амина (90,34 г, 613,67 ммоля, регистрационный № CAS: 23357-46-2) в ДМФ (1,5 л) при 0°C порциями добавляли ДИЭА (198 г, 1,53 моля) и ГАТУ (233 г, 613,67 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (3 л) и полученную смесь экстрагировали с помощью Et_2O (5×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 2~30% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (190 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 4H), 6,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,78-4,60 (m, 1H), 4,53 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,86-2,64 (m, 3H), 2,04-1,83 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 423,3.

Стадия 5 - (S)-7-Гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидгадрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-(3S)-7-гидрокси-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (190 г, 450 ммолей) в ТГФ (500 мл) при 0°C по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (250 мл, 4 М). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ =232,3.

Стадия 6 - трет-Бутил-((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (182 г, 786,13 ммоля) и (3S)-7-гидрокси-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидгидрохлорида (235 г, 655,11 ммоля) в ДМФ (1 л) при 0°C порциями добавляли ДИЭА (254 г, 1,96 моля) и ГАТУ (299 г, 786,13 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (3 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×2 л) и рассолом (2×500 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 1~30% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (154,5 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ =536,3.

Стадия 7 - трет-Бутил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-3,3-дифенил-4,7,10-триокса-3-силадодекан-12-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-[(3S)-7-гидрокси-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (154 г, 288,23 ммоля) в диоксане (700 мл) и ДХМ (200 мл) при 0°C по каплям добавляли 4 М раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (350 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (dd, J = 2,1, 7,1 Гц, 1H), 7,16-7,05 (m, 5H), 6,87 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 2,5, 8,1 Гц, 1H), 5,03 (dd, J = 4,8, 7,7 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,63-4,58 (m, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,15 (dd, J = 5,9, 15,0 Гц, 1H), 3,04 (dd, J = 9,2, 15,0 Гц, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,96 (ddt, J = 4,3, 10,8, 13,3 Гц, 2H), 1,85-

1,71 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,15 (d, J = 10,2 Гц, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ =436,3.

Стадия 8 - трет-Бутил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

При перемешивании к смеси (3S)-2-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-7-гидрокси-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоксамидгидрохлорида (145 г, 307,18 ммоля) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропановой кислоты (74,92 г, 368,62 ммоля) в ДМФ (1,5 л) при 0°C порциями добавляли ДИЭА (119 г, 921,55 ммоля) и ГАТУ (140 г, 368,62 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×2 л), рассолом (2×500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 1~50% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (110 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 621,4.

Стадия 9 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

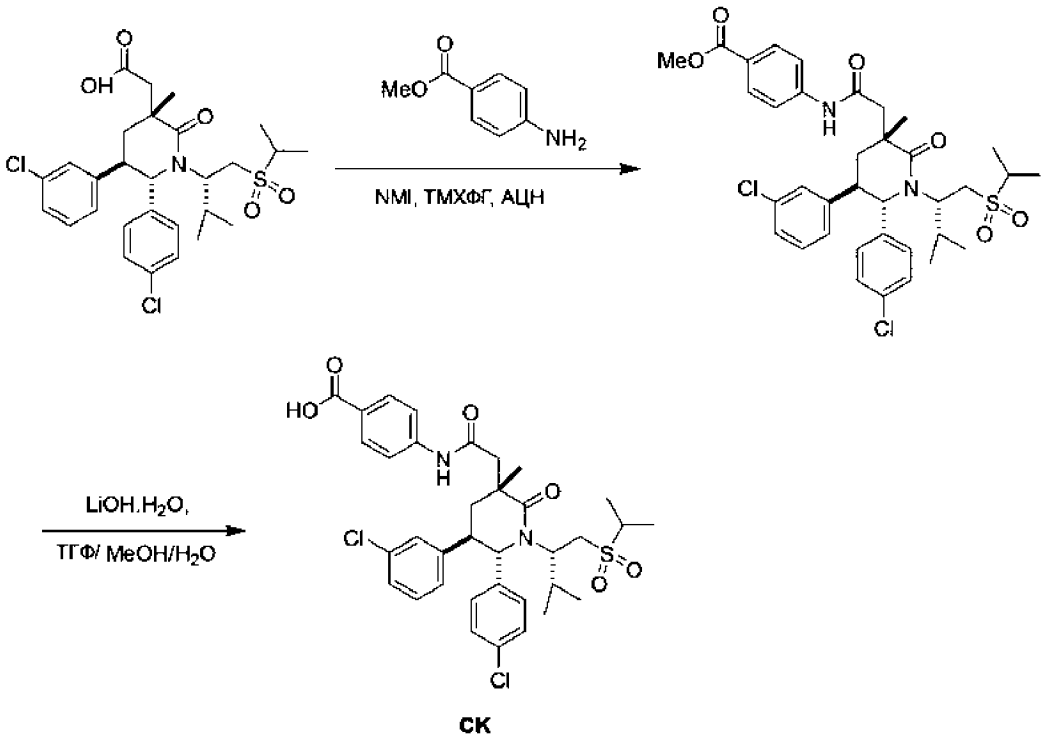
При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-гидрокси-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (10,00 г, 16,11 ммоля) и 2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этил-4-метилбензолсульфоната (8,35 г, 24,16 ммоля) в ацетонитриле (200 мл) при КТ порциями добавляли K_2CO_3 (4,45 г, 32,22 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 1~50% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (11 г, выход 86%) в виде

белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,00-7,67 (m, 4H), 7,33-7,00 (m, 4H), 6,99-6,58 (m, 3H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 3H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,93-2,68 (m, 4H), 1,95-1,55 (m, 4H), 1,58-1,40 (m, 10H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,09 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 794,4.

Стадия 10 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-(2-аминоэтокси)-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

Раствор трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (11,00 г, 13,86 ммоля) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5,00 мл, 102,87 ммоля) в EtOH (150,00 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 мМ МК); подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% B до 50% B за 25 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 43% B) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (6,7 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,28-7,25 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 4H), 6,97-6,79 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,23-4,90 (m, 2H), 4,78-4,50 (m, 3H), 4,31-4,03 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 5H), 2,01-1,59 (m, 4H), 1,50-1,47 (m, 10H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ =664,4.

4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензойная кислота (промежуточный продукт CK)



СК

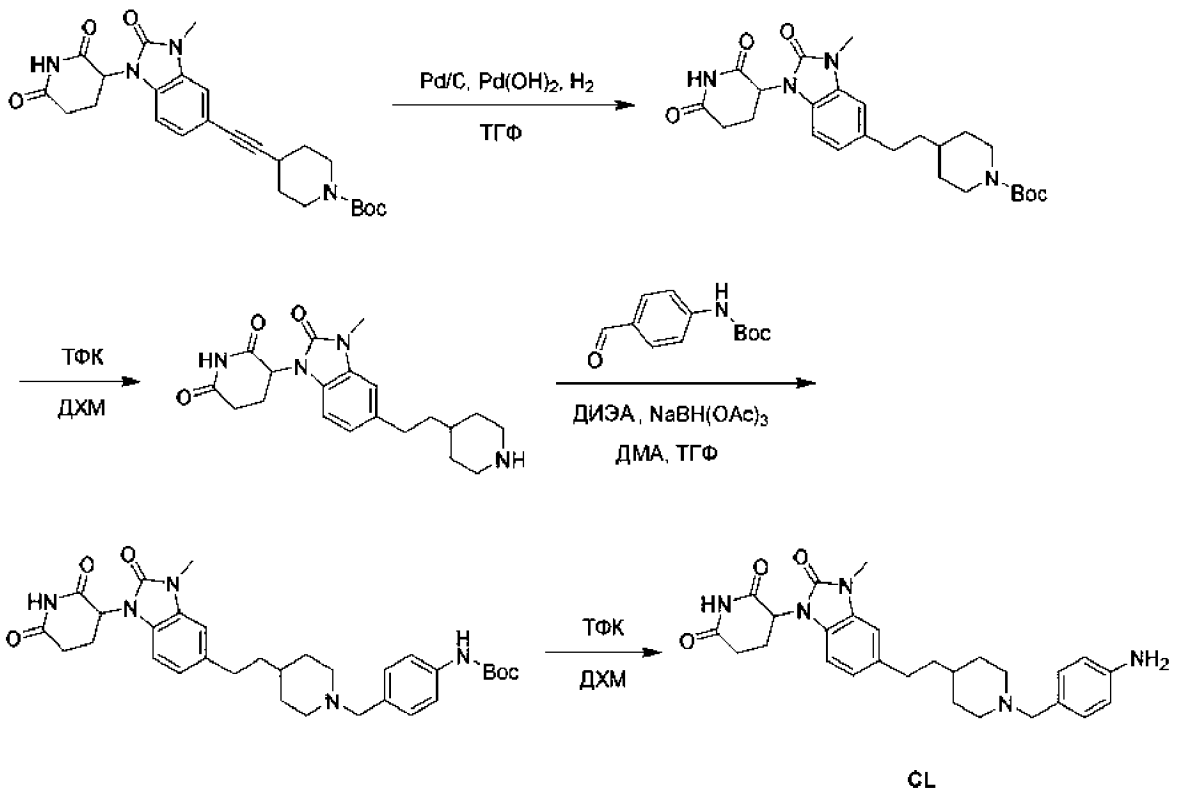
Стадия 1 - Метил-4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензоат

К смеси 2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]уксусной кислоты (250 мг, 439 мкмолей, регистрационный № CAS: 1352066-68-2), 1-метилимидазола (N-метилимидазол, NMI, 126 мг, 1,54 ммоля, 122 мкл) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфата (N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидинийгексафторфосфат, ТМХФГ, 148 мг, 527 мкмолей) в АЦН (2 мл) добавляли метил-4-аминобензоат (79,7 мг, 527 мкмолей, регистрационный № CAS: 619-45-4). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), при этом осаждалось белое твердое вещество, которое отфильтровывали, и получали искомое соединение (300 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 723,4 $(M+Na)^+$.

Стадия 2 - 4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензойная кислота

К смеси метил-4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1- (изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензоата (280 мг, 399 мкмолей), ТГФ (4 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (83,7 мг, 2,00 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подкисляли с помощью HCl (1 н. раствор) до обеспечения pH = 5-6, затем остаток экстрагировали с помощью ЭА (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (350 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,98-7,62 (m, 5H), 7,52-6,97 (m, 5H), 6,92-6,82 (m, 2H), 5,03 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,18 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,65 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 2,21-2,04 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Гц, 9H), 0,57 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

трет-Бутил-N-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3,5-диметил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт CL)



CL

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,71 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта CT) в ТГФ (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (408 мг, 171 мкмоль, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (120 мг, 171 мкмоль, 20 мас.%). Суспензию дегазировали и трижды продували с помощью H_2 и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (730 мг, 1,55 ммоля, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 371,1 $(M-100)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,49 ммоля) добавляли ТФК (508 мг, 4,46 ммоля) и ДХМ (28 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (950 мг, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 371,0 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамат

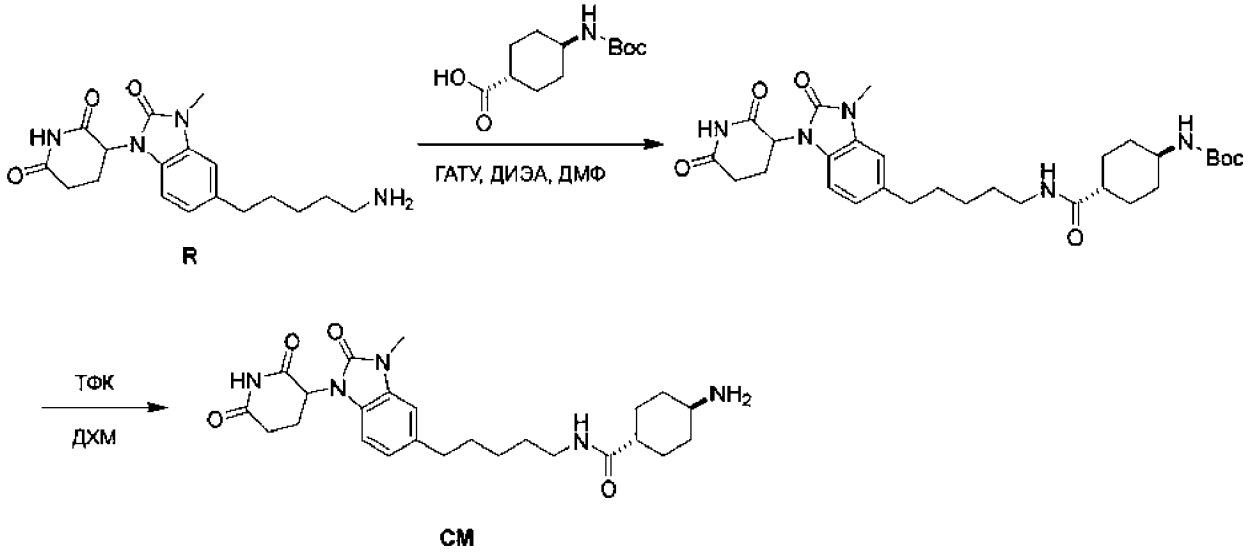
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (430 мг, 887 мкмолей, соль с ТФК) и молекулярных сит 4 Å (87,0 мг, 21,7 ммоля) в ДМА (12 мл) и ТГФ (6 мл) добавляли ДИЭА (114 мг, 887 мкмолей). Полученную смесь перемешивали в течение 0,25 ч. Затем добавляли AcOH (53,3 мг, 887 мкмолей) и добавляли трет-бутил-N-(4-формилфенил)карбамат (1,96 г, 8,88 ммоля) до обеспечения pH = 6. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч. Затем к смеси при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (940 мг, 4,44 ммоля) и перемешивали при 60°C в течение 7,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали

остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/метанол = 10:1) и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 13%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 576,4 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3,5-диметил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамата (70,0 мг, 121 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (41,5 мг, 364 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 476,3 $(M+H)^+$.

4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]циклогексанкарбоксамид (промежуточный продукт CM)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]циклогексил]карбамат

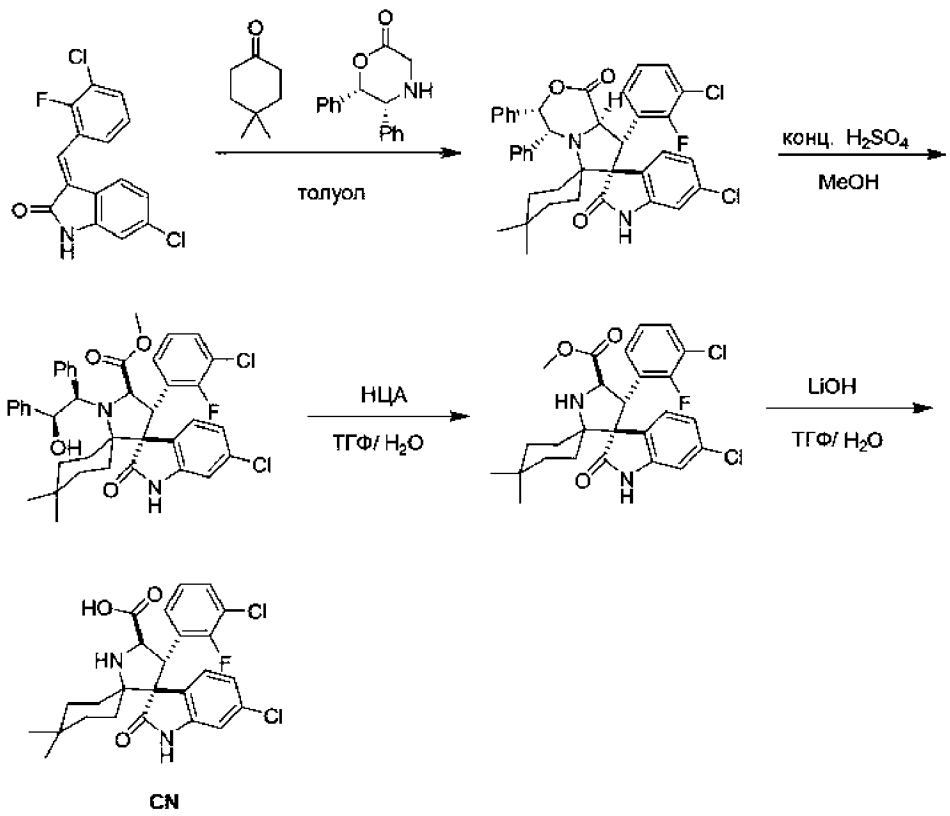
К раствору 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (76,6 мг, 315 мкмолей, регистрационный № CAS: 53292-89-0) и 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 262 мкмоля, соль с HCl, промежуточный продукт R) в ДМФ (2,0 мл) при 25°C добавляли ГАТУ (129 мг, 341 мкмоль) и ДИЭА (169 мг, 1,31 ммоля). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,64 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 2,8, 8,0 Гц, 1H), 3,00 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 4H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,77 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 11H), 1,32-1,21 (m, 3H), 1,19-1,03 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 570,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]циклогексанкарбоксамид

К смеси трет-бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]циклогексил]карбамата (30,0 мг, 52,6 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,2 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (25 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 470,2 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт CN)



Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилдифенилдиспиро[BLAH]дион

К раствору (3E)-6-хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилен]индолин-2-она (1,00 г, 3,25 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта CI) в ТГФ (2 мл) и толуоле (20 мл) добавляли 4,4-диметилциклогексанон (819 мг, 6,49 ммоля) и (5R,6S)-5,6-дифенилморфолин-2-он (986 мг, 3,89 ммоля, регистрационный № CAS: 282735-66-4). Затем смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали рассолом (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и получали искомое соединение (1,00 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 689 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилдифенилдиспиро[BLAH]диона (1,00 г, 1,49 ммоля) в MeOH

(12 мл) добавляли H_2SO_4 (1,10 г, 11,2 ммоля, 0,6 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После завершения к смеси добавляли бикарбонат натрия до обеспечения pH<7 и затем смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 2:1) и получали искомое соединение (400 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 9H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,75 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,31-1,12 (m, 3H), 1,01-0,92 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 3H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,52 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 701 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

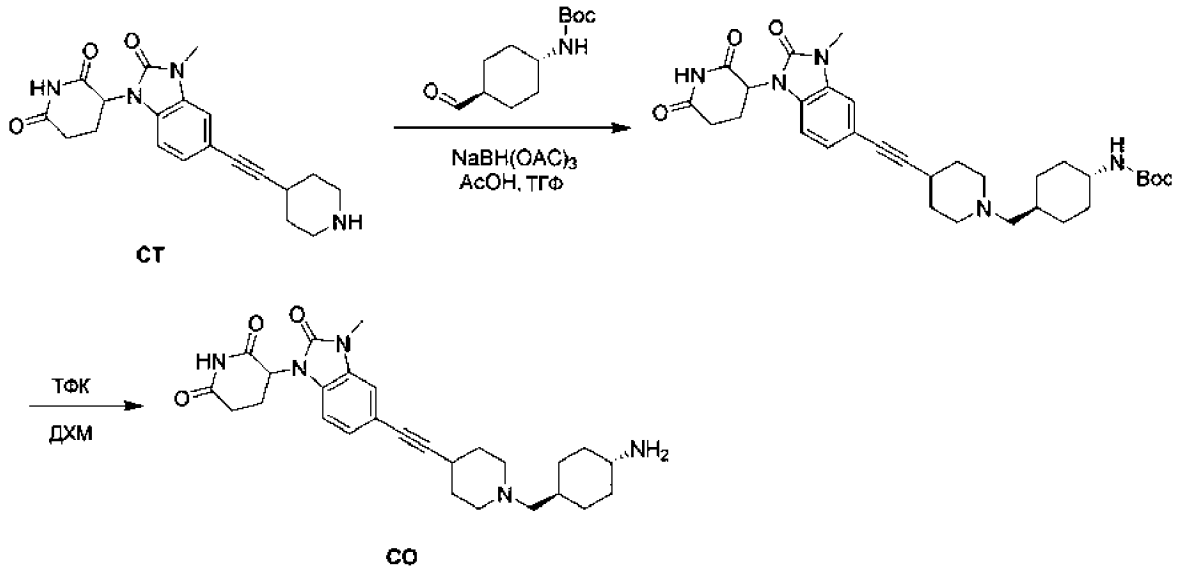
К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (350 мг, 498 мкмолей) в H_2O (2,0 мл) и АЦН (2,0 мл) добавляли НЦА (546 мг, 997 мкмолей) и смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. После завершения смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 2:1) и получали искомое соединение (140 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,56 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 2,0, 8,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,04 (m, J = 8,0 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,57-1,37 (m, 3H), 1,25-1,03 (m, 4H), 1,01-0,93 (m, 1H), 0,86 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Стадия 4 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (140 мг, 277 мкмолей) в

ТГФ (3,0 мл) и H_2O (3,0 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (23,3 мг, 554 мкмоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения к смеси добавляли хлористоводородную кислоту до обеспечения pH = 6. Затем смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71-10,43 (m, 1H), 7,63-7,43 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,87-6,62 (m, 2H), 4,69 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,39-4,38 (m, 1H) , 1,69-1,41 (m, 4H), 1,38-1,13 (m, 4H), 0,87 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 0,63 (d, J = 8,0 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 491 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CO)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

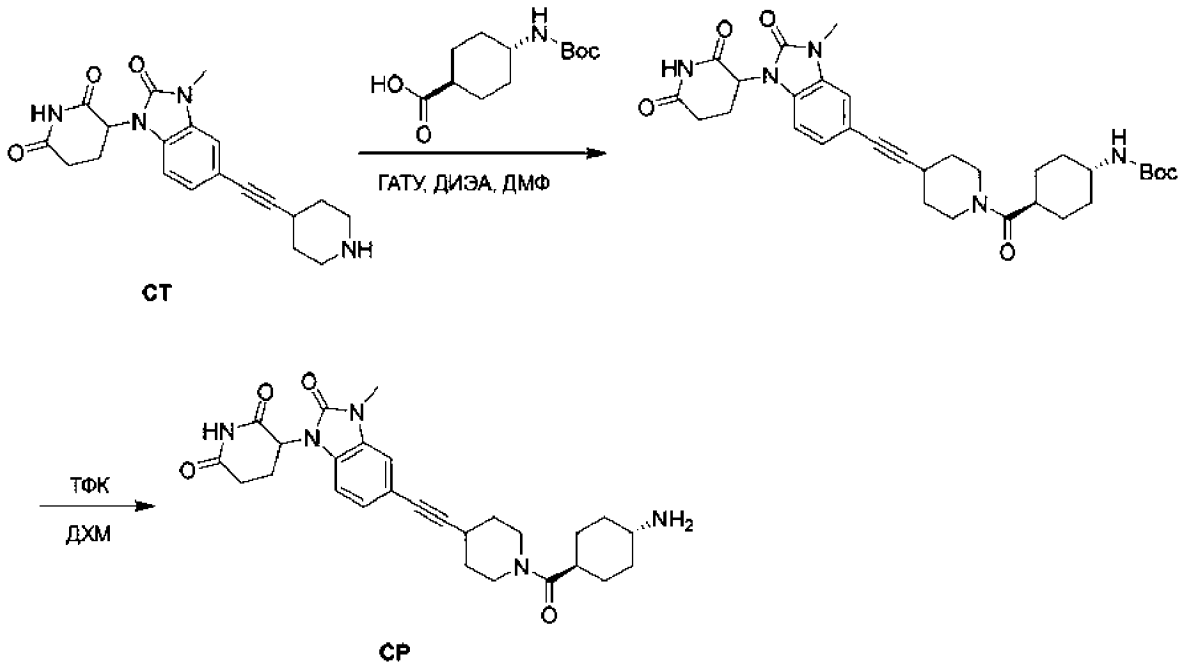
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 545 мкмолей, промежуточный продукт CT) в ТГФ (3 мл) порциями добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (124 мг, 546 мкмолей, регистрационный № CAS: 181308-56-5), AcOH (65,06 мг, 1,09 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (173 мг, 819 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью NH_4Cl (2 мл) и рассолом (4 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (110 мг, выход 34%) в виде светло-желтого порошкообразного вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 578,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 -3-[5-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (60,0 мг, 104 мкмоля) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (385 мг, 3,38 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 68%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 478,3 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-(4-Аминоциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CP)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамат

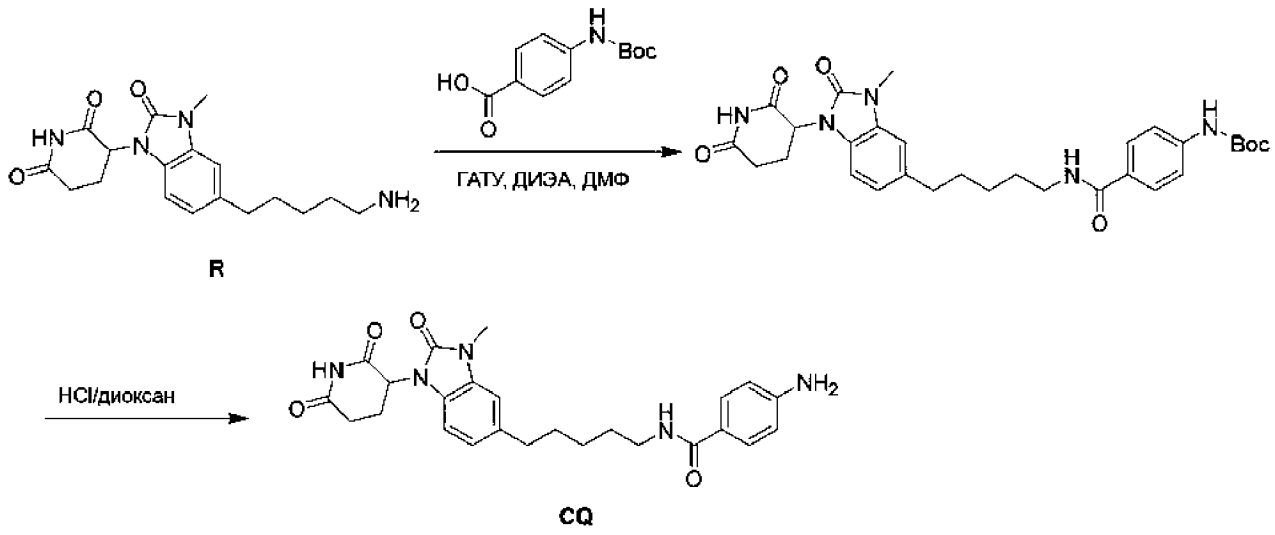
К смеси 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (70,0 мг, 145 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт CT) и ДИЭА (94,1 мг, 728 мкмолей) в ДМФ (1,5 мл) порциями добавляли 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновую кислоту (35,5 мг, 145,7 мкмоля, регистрационный № CAS: 130309-46-5) и ГАТУ (66,5 мг, 175

мкмолей). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали рассолом (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 79%) в виде белого порошкообразного вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,04 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,00-2,66 (m, 4H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,90 (dd, J = 2,4, 12,8 Гц, 2H), 1,82-1,64 (m, 6H), 1,45 (s, 11H), 1,19-1,08 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР-) m/z 536,3 $(M-C4H9)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-(4-Аминоциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамата (70,0 мг, 118 мкмолей) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (385 мг, 3,38 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 492,4 $(M+H)^+$.

C4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]бензамид (промежуточный продукт CQ)



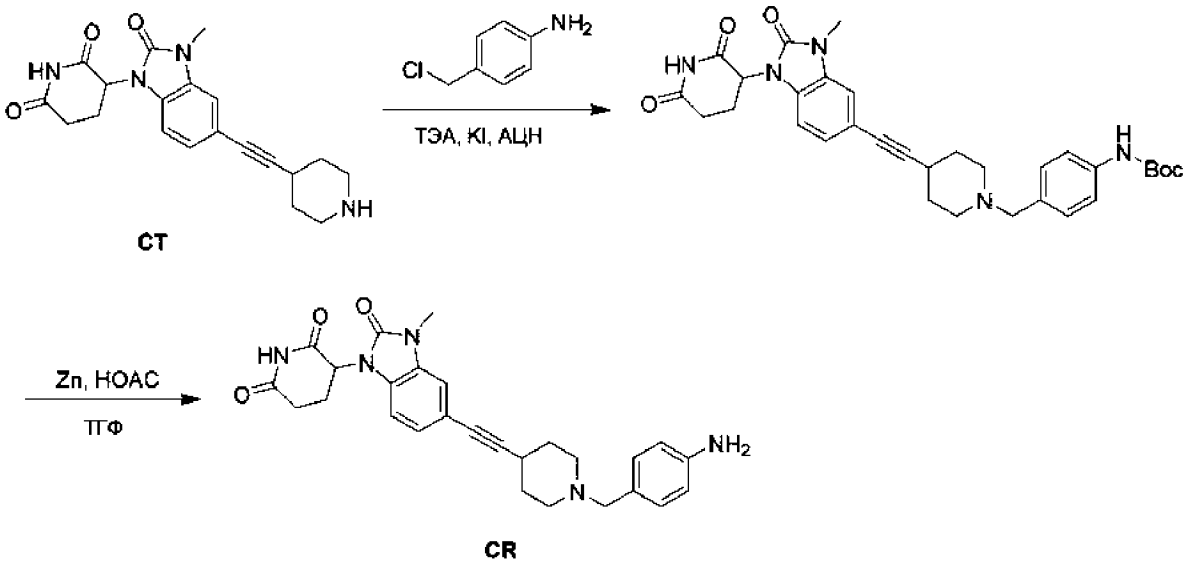
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]фенил]карбамат

К раствору 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (450 мг, 1,31 ммоля, промежуточный продукт R) и 4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (281 мг, 1,19 ммоля) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИЭА (767 мг, 5,94 ммоля) и ГАТУ (587 мг, 1,54 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (380 мг, выход 48%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ11,08 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,27 (m, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,11-6,95 (m, 2H), 6,87 (J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 5,33 (d, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,39-1,32 (m, 2H).,ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 564,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - С4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]бензамид

К раствору трет-бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]фенил]карбамата (80,0 мг, 141 мкмоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,60 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (50 мг, выход 60%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CR)



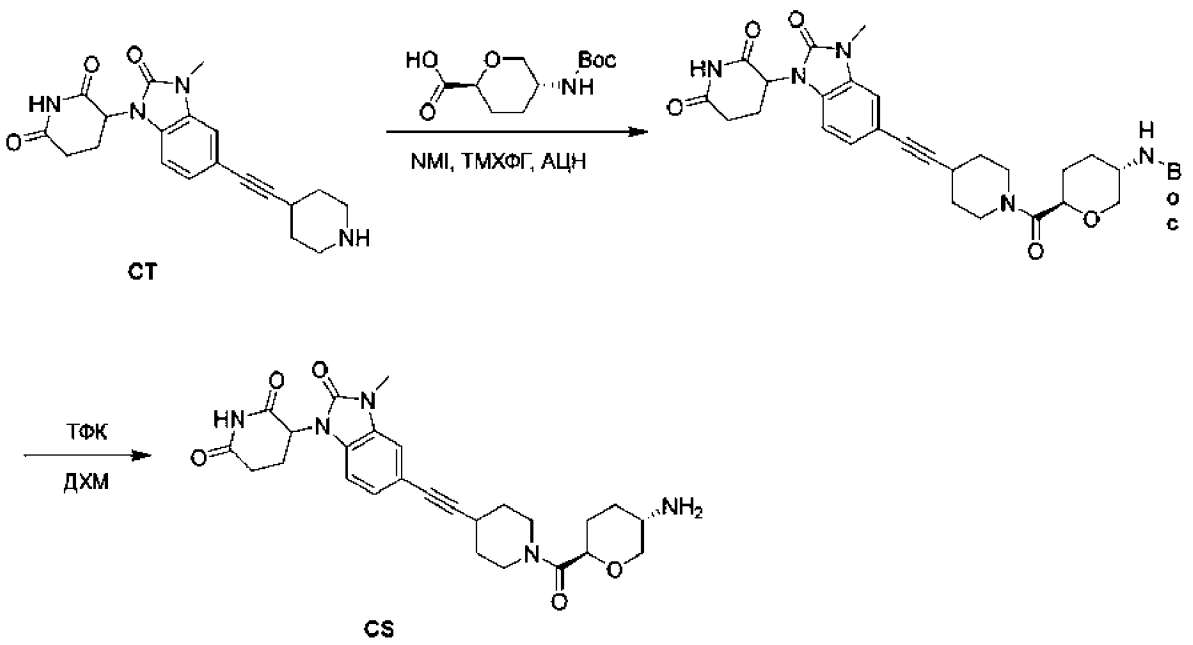
Стадия 1 - 3-[3-Метил-5-[2-[1-[(4-нитрофенил)метил]-4-пиперидил]этинил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,08 ммоля, соль с ТФК) в АЦН (15 мл) добавляли ТЭА (421 мг, 4,16 ммоля), KI (34,5 мг, 208 мкмолей) и 1-(хлорметил)-4-нитробензол (357 мг, 2,08 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:метанол = от 1:0 до10:1) и получали искомое соединение (712 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 602,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[3-метил-5-[2-[1-[(4-нитрофенил)метил]-4-пиперидил]этинил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (20,0 мг, 39,8 мкмоля) в AcOH (0,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли Zn (26,0 мг, 398 мкмолей) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 472,1 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-(5-Аминотетрагидропиран-2-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CS)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[6-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]тетрагидропиран-3-ил]карбамат

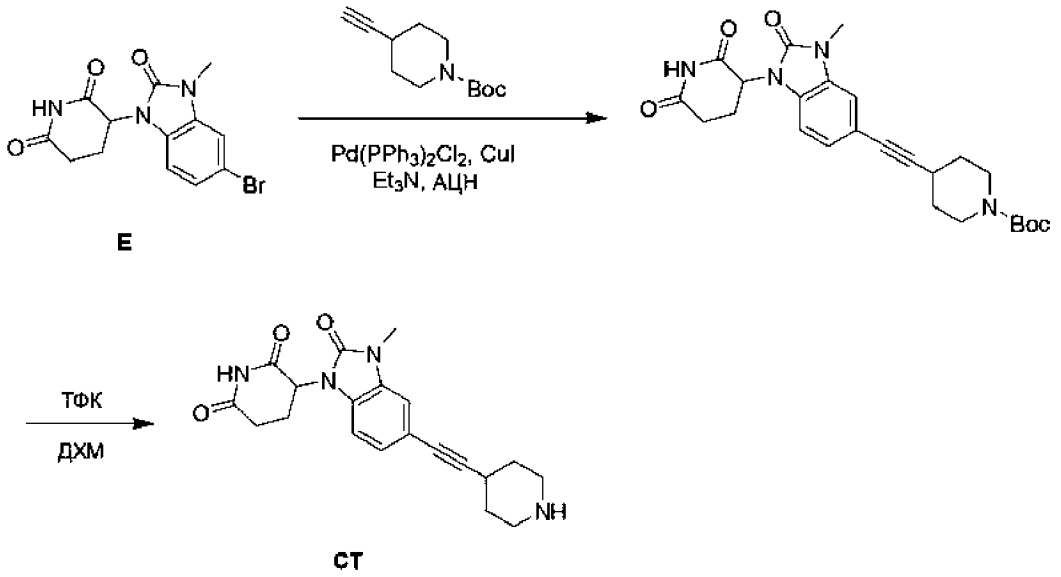
Значение pH раствора 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 624 мкмоля, промежуточный продукт CT) и (2S,5R)-5-(трет-бутоксикарбониламино)тетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (128 мг, 520 мкмолей, регистрационный № CAS: 603130-13-8) в АЦН (6 мл) устанавливали равным 8 с помощью 1-метилимидазола (214 мг, 2,60 ммоля) и затем добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (438 мг, 1,56 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл). Затем органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА, элюирование: ~100%) и получали искомое соединение (120 мг, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 594,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-(5-Аминотетрагидропиран-2-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[6-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]тетрагидропиран-3-

ил]карбамата (50 мг, 84,2 мкмоля) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (154 мг, 1,35 ммоля) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (50 мг, выход 98%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР-) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

Этил-3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CT)



Стадия 1 - Этил-трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

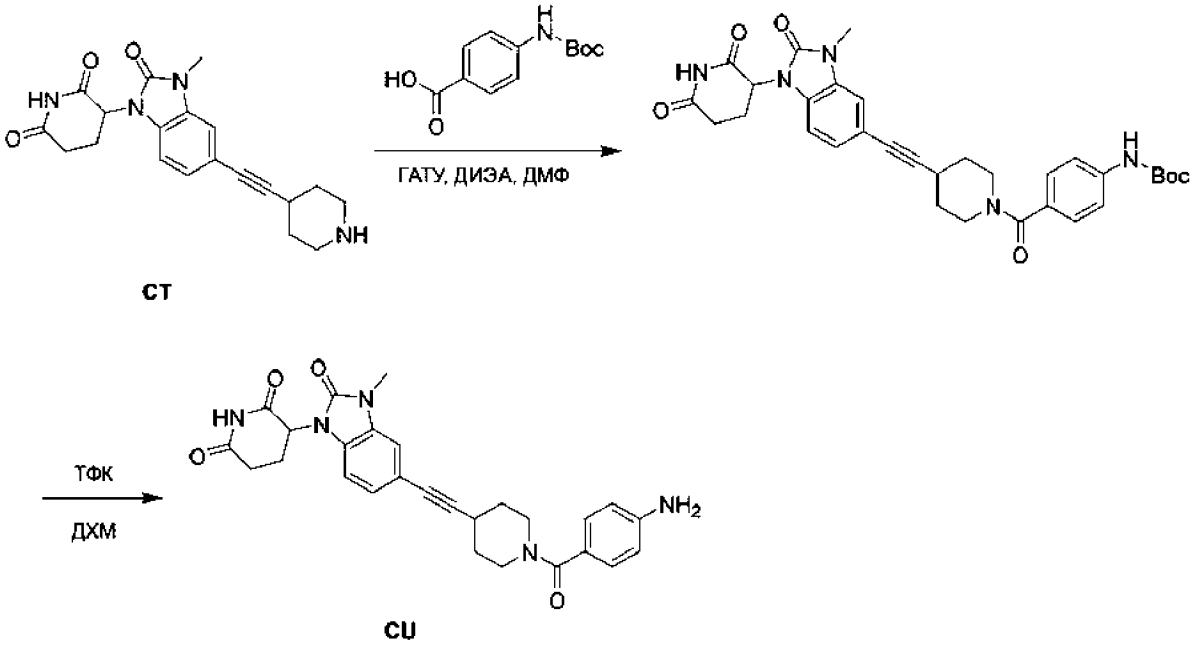
К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоля, промежуточный продукт E) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (2,23 г, 10,6 ммоля, регистрационный № CAS: 287192-97-6) в АЦН (30 мл) добавляли ТЭА (4,49 г, 44,4 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (622 мг, 887 мкмолей) и CuI (84,4 мг, 443 мкмоля), смесь дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5:1 до 1:1,5) и получали искомое соединение (2,70 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,26 (ddd, J = 3,2, 8,4, 13,2 Гц, 2H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H),

2,32-2,19 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,69 (tdd, J = 4,0, 8,4, 12,8 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2 - Этил-3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,07 ммоля) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФК (6,16 г, 54,02 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (490 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 367,1 $(M+H)^+$.

Этил-3-[5-[2-[1-(4-аминобензоил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CU)



Стадия 1 - Этил-трет-бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамат

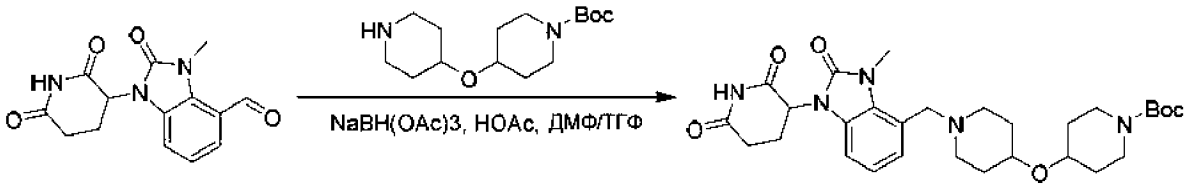
К раствору 4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (222 мг, 936 мкмолей, регистрационный № CAS: 66493-39-8) в ДМФ (3 мл) добавляли ДИЭА (484 мг, 3,75 ммоля) и ГАТУ (356,14 мг, 936,65 мкмоля) . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (300 мг, 624 мкмоля, соль с ТФК, промежуточный продукт CT) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь

экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме и получали неочищенное вещество. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:метанол = от100:1 до 20:1) и получали искомое соединение (300 мг, выход 57%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 586,2 $(M+H)^+$.

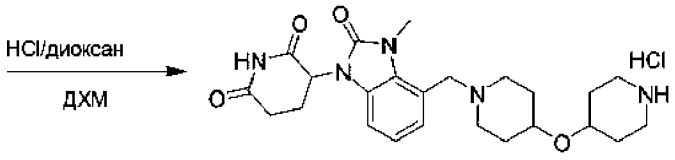
Стадия 2 - Этил-3-[5-[2-[1-(4-аминобензоил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Раствор трет-бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамата (100 мг, 170 мкмолей) в ТФК (1 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (100 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,2 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CV)



BD



CV

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

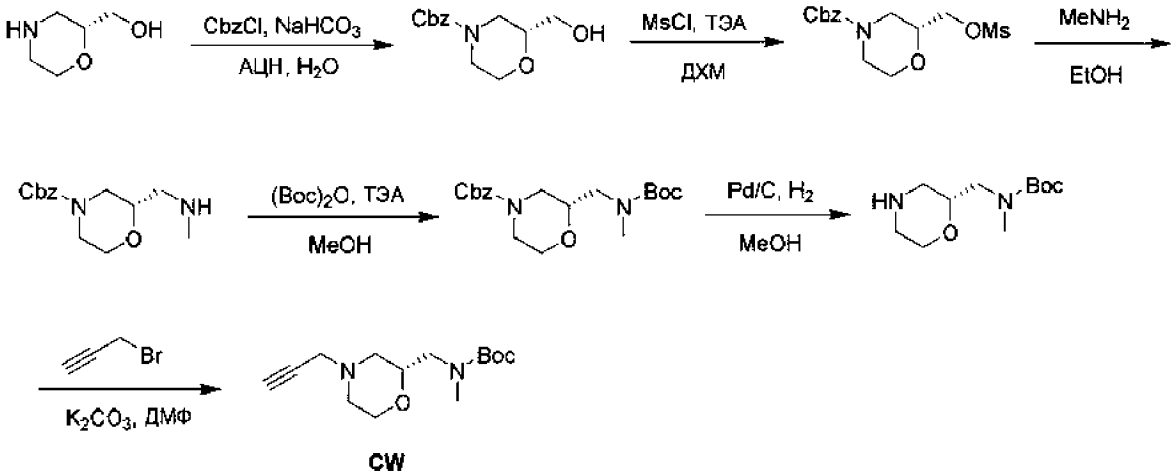
К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (200 мг, 696 мкмолей, промежуточный продукт BD), трет-бутил-4-(4-пиперидилокси)пиперидин-1-карбоксилата (218 мг, 766 мкмолей, регистрационный № CAS: 845305-83-1) в ДМФ (2,00 мл) и ТГФ (2,00 мл) добавляли HOAc (83,6 мг, 1,39 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение

0,5 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (295 мг, 1,39 ммоля), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления воды (0,5 мл) и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (180 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 556,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 270 мкмолей) в ДХМ (3,00 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 3,00 мл), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1 % МК) и получали искомое соединение (100 мг, выход 75%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,36-9,07 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,45 (dd, J = 4,6, 12,0 Гц, 1H), 4,70-4,47 (m, 1H), 4,02-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,88 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 5H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 2H).

трет-Бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат (промежуточный продукт CW)



CW

Стадия 1 - Бензил-(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат

К раствору [(2R)-морфолин-2-ил]метанола (2,50 г, 16,2 ммоля, соль с HCl, регистрационный № CAS: 156925-22-3), $NaHCO_3$ (4,10 г, 48,8 ммоля) в смеси растворителей, содержащей АЦН (80,0 мл) и H_2O (80,0 мл), при 0°C по каплям добавляли CbzCl (4,16 г, 24,4 ммоля, 3,47 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме для удаления АЦН. Затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл) и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (3,7 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,33 (m, 5H), 5,17 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,08-3,88 (m, 3H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 3H), 3,13-2,73 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H).

Стадия 2 - Бензил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилат

К раствору бензил-(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (3,70 г, 14,7 ммоля) и ТЭА (4,47 г, 44,1 ммоля) в ДХМ (40,0 мл) при 0°C добавляли MsCl (2,53 г, 22,0 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и промывали с помощью H_2O (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,85 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43-7,33 (m, 5H), 5,20-5,15 (m, 2H), 4,26 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 4,10-3,83 (m, 3H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,07-2,75 (m, 2H).

Стадия 3 - Бензил-(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилат

К раствору бензил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (4,3 г, 13,0 ммоля) в EtOH (10,0 мл) добавляли $MeNH_2$ (40,5 г, 391 ммоль, 30% раствор в этаноле) и смесь перемешивали в автоклаве объемом 100 мл при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,45 г, выход 100%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 265,1 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - Бензил-(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]морфолин-4-карбоксилат

К раствору бензил-(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилата (3,45 г, 13,0 ммоля) в MeOH (50,0 мл) добавляли ТЭА (1,58 г, 15,6 ммоля, 2,18

мл). Затем к полученной выше смеси по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (4,27 г, 19,5 ммоля, 4,50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (ПЭ:ЭА = 5:1) и получали искомое соединение (4,10 г, выход 86%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 5,24-5,09 (m, 2H), 4,11-3,83 (m, 3H), 3,68-3,34 (m, 3H), 3,30-3,14 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80-2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

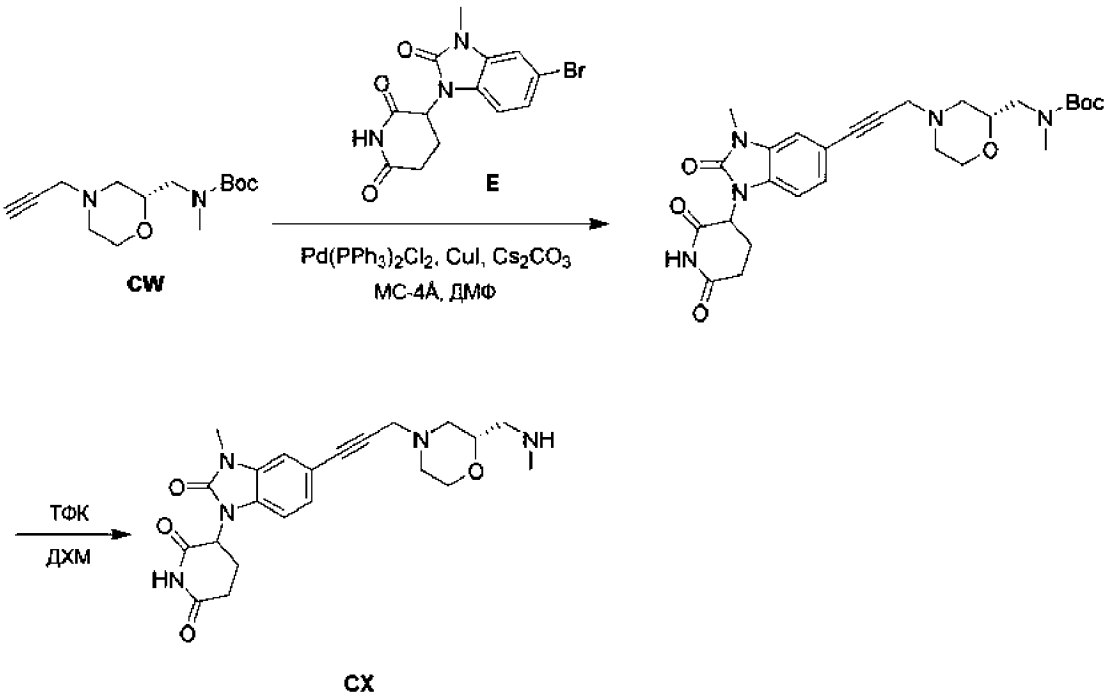
Стадия 5 - трет-Бутил-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамат

К раствору бензил-(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]морфолин-4-карбоксилата (4,10 г, 11,2 ммоля) в MeOH (40,0 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 10 мас.%) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,54 г, выход 98%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75-3,65 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 6 - трет-Бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (1,00 г, 4,34 ммоля), 3-бромпроп-1-ина (516 мг, 4,34 ммоля, регистрационный № CAS: 106-96-7) в ДМФ (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (3,00 г, 21,7 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (ПЭ:ЭА = 5:1) и получали искомое соединение (960 мг, выход 82%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85-3,76 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт CX)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

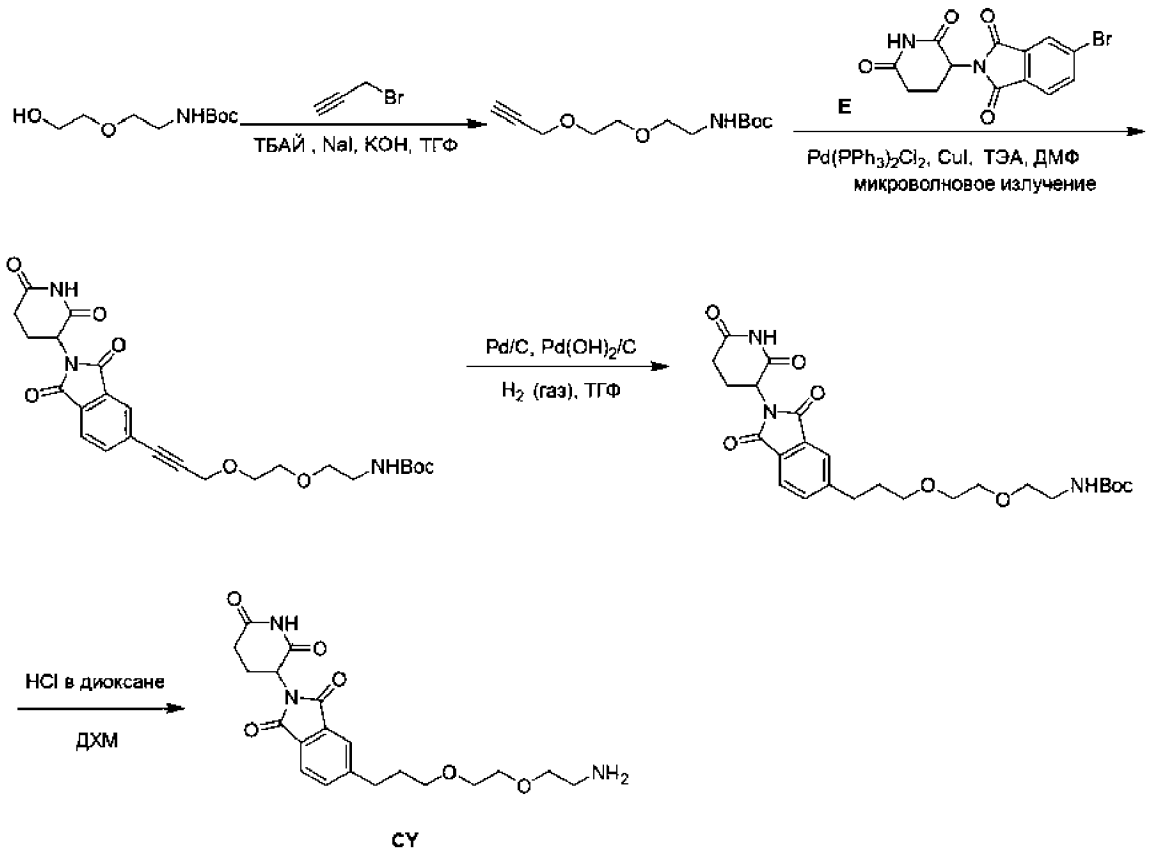
К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (571 мг, 2,13 ммоля, промежуточный продукт CW), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоля, промежуточный продукт E) в ДМФ (15,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмолей), молекулярные сита 4 Å (50,0 мг), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоля) и CuI (22,5 мг, 118 мкмолей). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,25-5,14 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата

(150 мг, 285 мкмолей) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоля, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,47-5,37 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 3H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H).

5-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт CY)



CY

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (5,00 г, 24,4 ммоля, регистрационный № CAS: 139115-91-6) и 3-бромпроп-1-ина (2,90 г, 24,4 ммоля, 2,10 мл) в ТГФ (40 мл) добавляли ТБАЙ (540 мг, 1,46 ммоля), KI (606 мг, 3,65 ммоля) и KOH (1,61 г, 24,4 ммоля, 85% мас.%). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток разбавляли с

помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×50 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 5:1) и получали искомое соединение (4,00 г, выход 67%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,02 (s, 1H), 4,17 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,51 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,28 (q, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2 -трет-Бутил-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 890 мкмолей, промежуточный продукт CO) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (433 мг, 1,78 ммоля) в ДМФ (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,5 мг, 88,9 мкмоля), ТЭА (1,62 г, 16,0 ммоля, 2,23 мл) и CuI (16,9 мг, 88,9 мкмоля). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 80°C в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:0) и получали искомое соединение (440 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,1 $(M+H-100)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

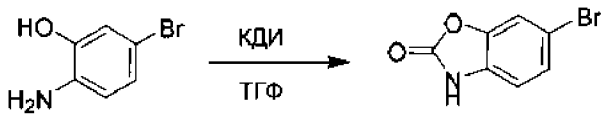
К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (580 мг, 1,16 ммоля) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление: 15 фунт-сила/дюйм^2) при КТ в течение 12 ч. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (500 мг, выход 85%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 526,1 $(M+Na)^+$.

Стадия 4 - 5-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 397umol) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 2,00 мл) и реакционную

смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (160 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 404,0 $(M+H)^+$.

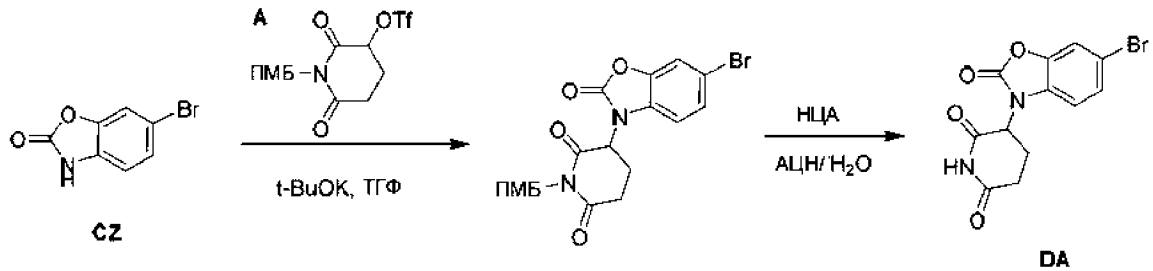
6-Бром-3H-1,3-бензоксазол-2-он (промежуточный продукт CZ)



CZ

К раствору 2-амино-5-бромфенола (4,50 г, 23,9 ммоля, регистрационный № CAS: 38191-34-3) в ТГФ (120 мл) добавляли КДИ (4,66 г, 28,7 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (240 мл) и значение pH смеси устанавливали равным 6~7 с помощью 2,0 M водного раствора HCl, затем добавляли этилацетат (150 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из толуола (60 мл) и получали искомое соединение (3,75 г, выход 90%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,58 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 216,0 & 214,0 $(M + Na)^+$.

3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DA)



CZ DA

Стадия 1 - 3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

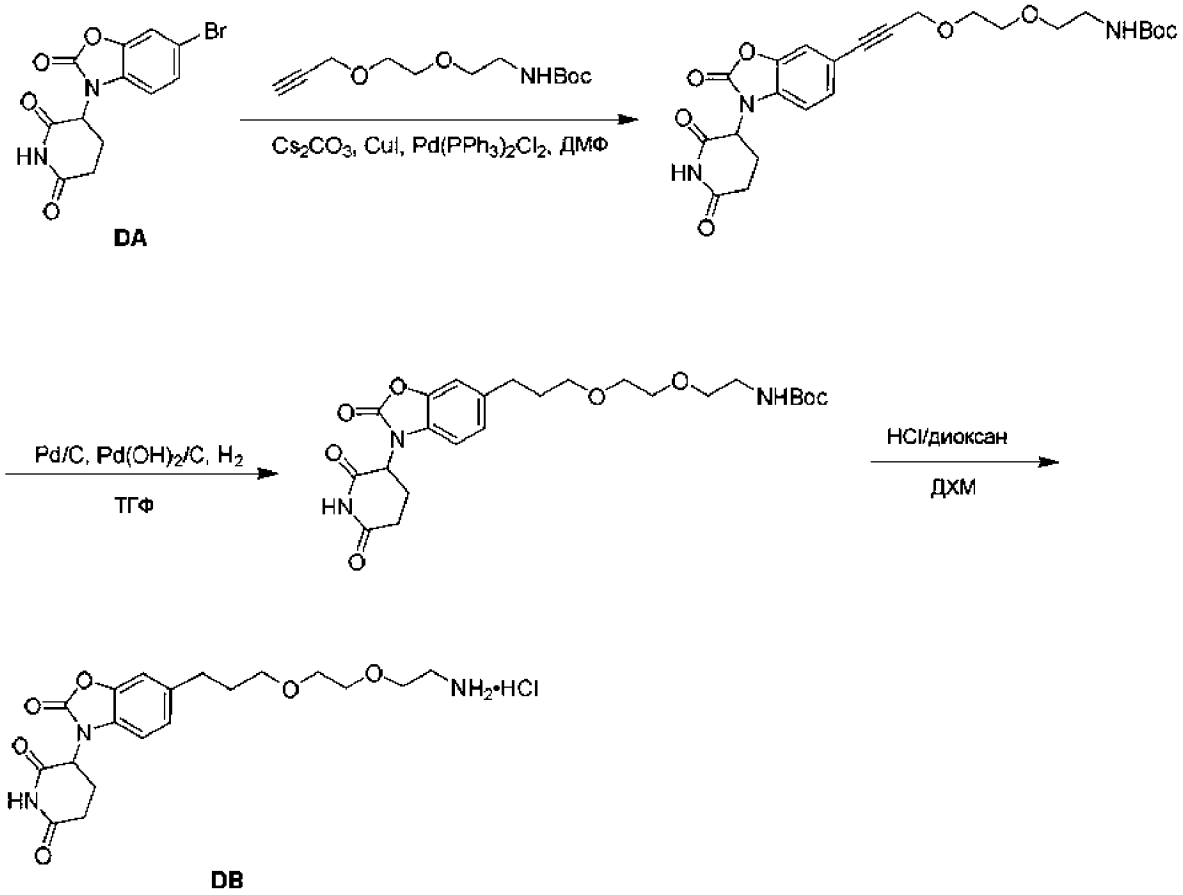
К раствору 6-бром-3H-1,3-бензоксазол-2-она (2,00 г, 9,35 ммоля, промежуточный продукт OY) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (1,26 г, 11,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем по

каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (4,81 г, 12,6 ммоля, промежуточный продукт A) в ТГФ (30 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА:ДХМ = 5:1:2) и получали искомое соединение (3,75 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89-6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 466,9 & 468,9 $(M + Na)^+$.

Стадия 2 - 3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(6-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 4,49 ммоля) в АЦН (60 мл) добавляли раствор НЦА (7,39 г, 13,4 ммоля) в H_2O (20 мл) и реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (900 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,18-2,15 (m Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 325,0 &327,0 $(M+H)^+$.

2-3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DB)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (400 мг, 1,23 ммоля, промежуточный продукт DA), трет-бутил-N-[2- (2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат (898 мг, 3,69 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта CY), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (86,3 мг, 123 мкмоля), CuI (23,4 мг, 123 мкмоля), МС-4 Å (400 мг, 307 мкмолей) и Cs_2CO_3 (2,00 г, 6,15 ммоля) в ДМФ (6 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (АЦН) и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт повторно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (340 мг, выход 54%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,41-3,38 (m,

2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,37-1,36 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,2 $(M + Na)^+$.

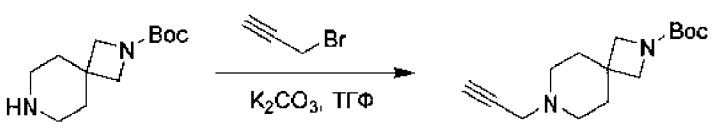
Стадия 2 - трет-Бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (420 мг, 861 мкмоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфере N_2. добавляли Pd/C (0,1 г, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C (0,1 г, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (440 мг, выход 93%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 514,2 $(M+ Na)^+$.

Стадия 3 - 2- 3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (150 мг, 305 мкмолей) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 7,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (130 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 392,2 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-7-проп-2-инил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (промежуточный продукт DC)

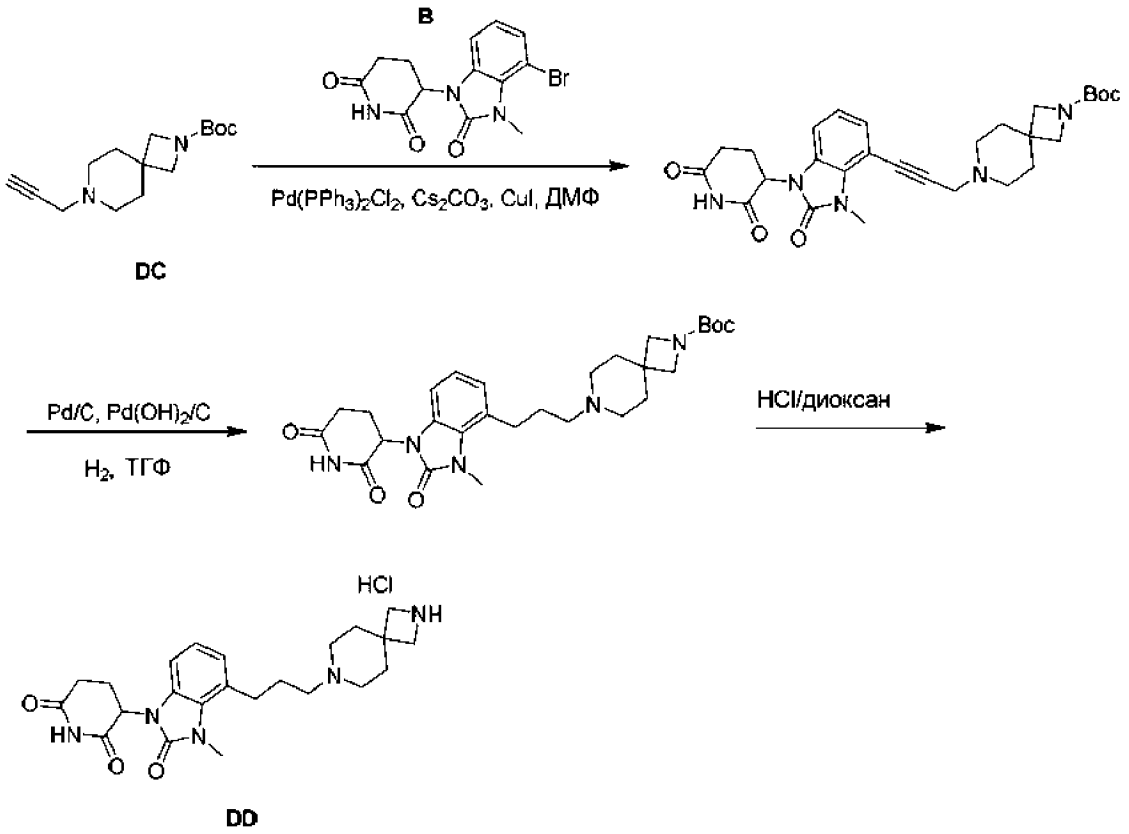


DC

К раствору трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (200 мг, 884 мкмоля, регистрационный № CAS: 236406-55-6) и 3-бромпроп-1-ина (158 мг, 1,06 ммоля) в ТГФ (5 мл) добавляли K_2CO_3 (244 мг, 1,77 ммоля). Реакционную

смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (200 мг, выход 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,62 (s, 4H), 3,28 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 2,47 (br s, 4H), 2,24 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,79 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 1,45 (s, 9H).

3-[4-[3-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DD)



Стадия 1 - трет-Бутил-7-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-7-проп-2-инил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоля, промежуточный продукт DC) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (384 мг, 1,13 ммоля, промежуточный продукт B) в ДМФ (6 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (79,7 мг, 113 мкмолей), Cs_2CO_3 (1,48 г, 4,54 ммоля) и CuI (21,6 мг, 113 мкмолей). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и очищали с использованием обращенной фазы

(0,1% МК) и получали искомое соединение (450 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (br s, 1H), 7,16 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 5,6, 12,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 4H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,90 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 1,84 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 522,4 $(M+H)^+$.

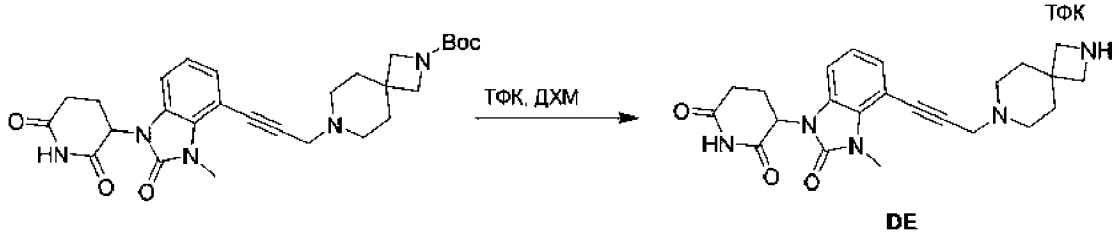
Стадия 2 - трет-Бутил-7-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-7-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (150 мг, 288 мкмолей) в ТГФ (3 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C (50 мг, 10 мас.%). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 526,4 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[4-[3-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Раствор трет-бутил-7-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (150 мг, 285 мкмолей) в растворе HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 426,4 $(M+H)^+$.

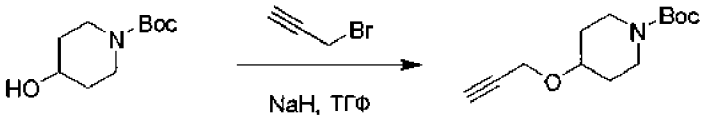
1-3-[4-[3-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DE)



К раствору трет-бутил-7-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата

(50,0 мг, 95,8 мкмоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта DD) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (109 мг, 958 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (46,0 мг, выход 95%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 422,1 $(M+H)^+$.

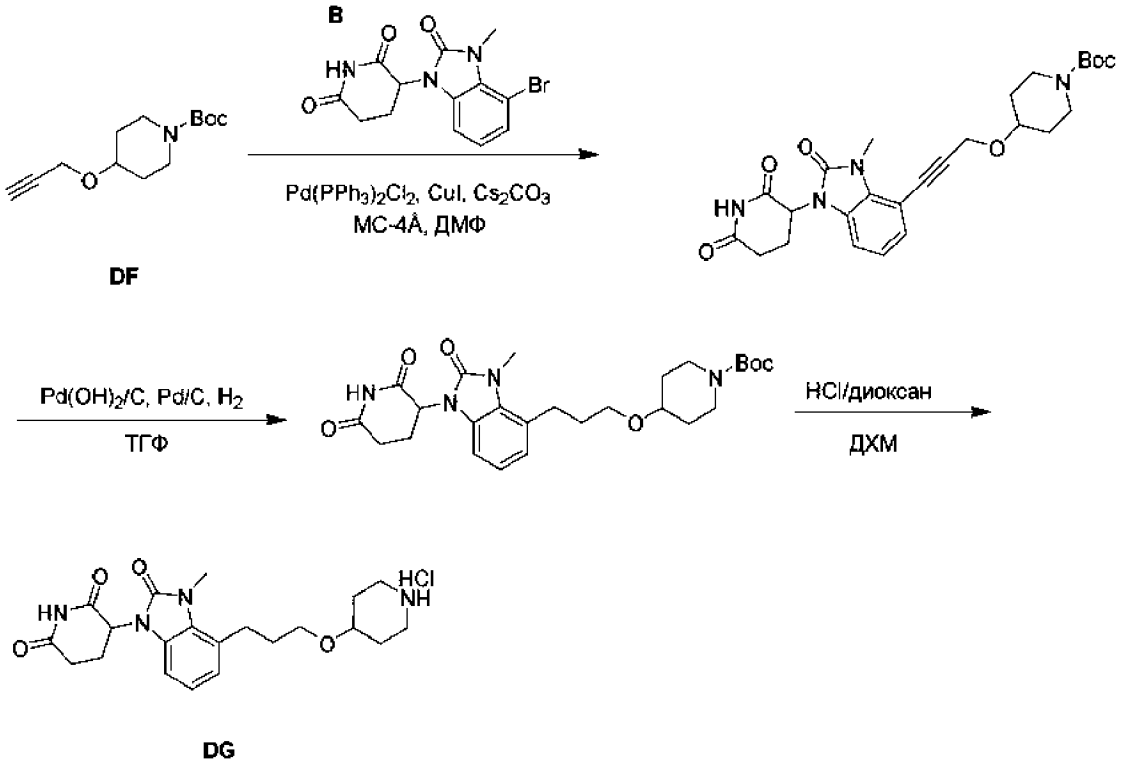
Стадия 1 - трет-Бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт DF)



DF

Раствор трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 9,94 ммоля, регистрационный № CAS: 109384-19-2) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли NaH (477 мг, 11,9 ммоля, 60% дисперсия в масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,18 г, 9,94 ммоля, 856 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали водой (1 мл), затем смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (2,38 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,22 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DG)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилат

Суспензию 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт B), трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (318 мг, 1,33 ммоля, промежуточный продукт DF), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмолей), CuI (33,8 мг, 177 мкмолей), молекулярных сит 4 Å (400 мг) и Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,55 ммоля) в ДМФ (5 мл) дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью N_2 и затем нагревали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФ. Остаток разбавляли с помощью ЭА (50 мл) и водой (20 мл). Затем органический слой отделяли и промывали рассолом (5 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (222 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,13 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,76-3,66 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H),

2,22-2,11 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 441,2 $(M+H-56)^+$.

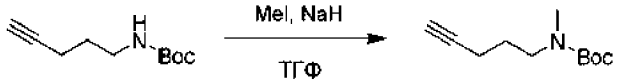
Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (370 мг, 745 мкмолей) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (330 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 523,1 $(M+Na)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 199 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (87,0 мг, выход 100%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 401,1 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-N-метил-N-пент-4-инилкарбамат (промежуточный продукт DH)

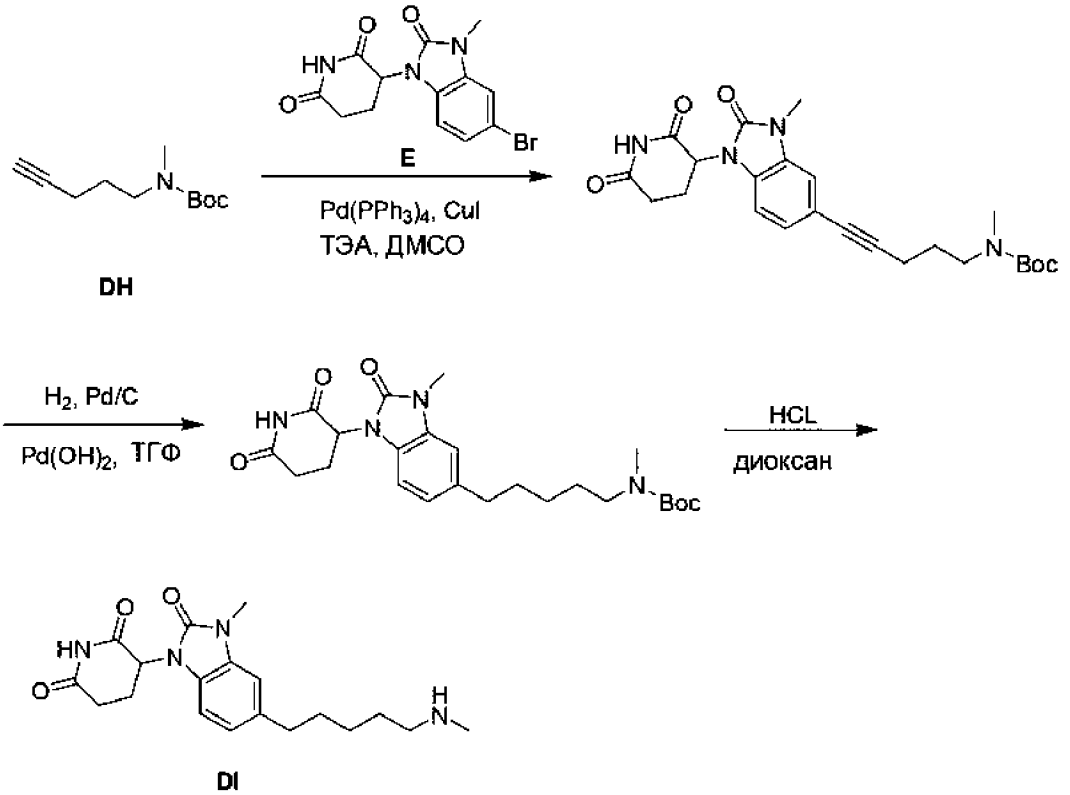


DH

Смесь трет-бутил-N-пент-4-инилкарбамата (200 мг, 1,09 ммоля, регистрационный № CAS: 151978-50-6) в ТГФ (5,50 мл) охлаждали с помощью бани со смесью лед/вода. Затем 3 порциями добавляли NaH (52,3 мг, 1,31 ммоля,

60% дисперсия в минеральном масле) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем медленно добавляли MeI (929 мг, 6,55 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) и получали искомое соединение (200 мг, выход 93,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 3,29 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

3-[3-Метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DI)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-метил-N-пент-4-инилкарбамата (175 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт DH), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 591 мкмоль, промежуточный продукт E) в ДМСО (5 мл) добавляли ТЭА (581 мг, 5,75 ммоля). Раствор в течение 5 мин продували азотом, затем добавляли CuI (11,2 мг, 59,1 мкмоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (68,3

мг, 59,1 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления смеси к холодному насыщенному водному раствору H_2O (3 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл×2) и органический слой отделяли. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 7,30-7,00 (m, 3H), 5,38 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 2,81 (s, 4H), 2,73-2,63 (m, 3H), 2,41 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 2,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,74 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H).

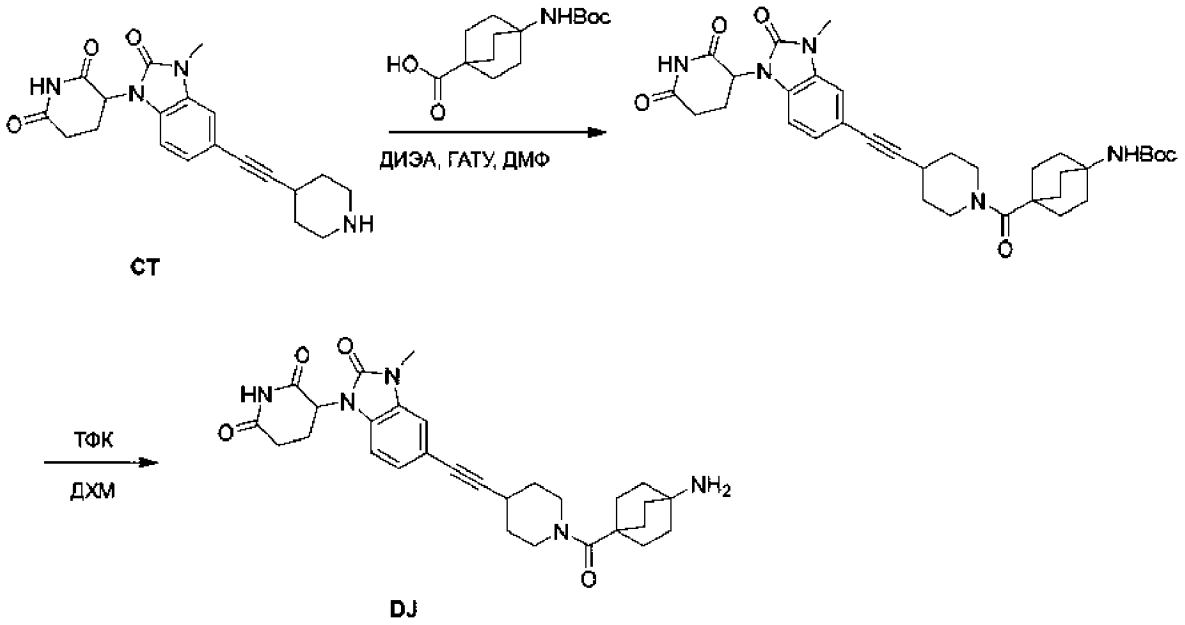
Стадия 2 трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-N- метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-N-метилкарбамата (60,0 мг, 132 мкмоля) в ТГФ (15 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли Pd/C (10 мг, 132 мкмоля, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (31,2 мг, 222 мкмоля). Раствор реакционной смеси перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 40°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 2H), 5,44 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,71 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,60-2,60 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,87 (td, J = 3,2, 6,4 Гц, 1H), 1,72 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).

Стадия 3 3-[3-Метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-N-метилкарбамата (50,0 мг, 109 мкмолей) в ДХМ (1,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,3 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход неочищенного соединения 99%, соль с ТФК). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 359,2 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-(1-(3,5-диметил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат (промежуточный продукт DJ)



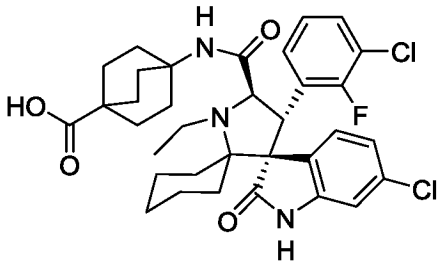
Стадия 1 - трет-Бутил-N- [4-[4-[2-[1- (2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамат

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,08 ммоля, соль с ТФК, промежуточный продукт CT) в ДМФ (20 мл) добавляли ДИЭА (1,08 г, 8,33 ммоля) для обеспечения значения pH = 8, затем добавляли 4-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (560 мг, 2,08 ммоля, регистрационный № CAS: 863304-76-1) и ГАТУ (1,58 г, 4,16 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь выливали в воду (100 мл) и фильтровали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/этилацетат = от 1:0 до 1:4) и получали искомое соединение (300 мг, 485 мкмолей, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,05 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,28-5,11 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 5H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 16H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-(1-(3,5-диметил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат

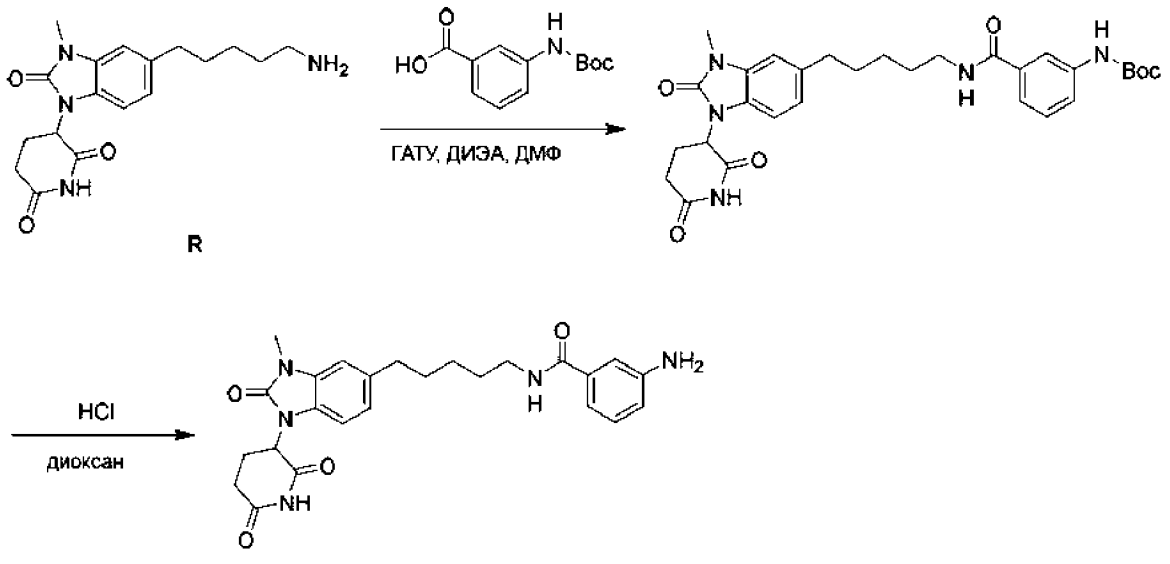
К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (200 мг, 273 мкмоля, соль с ТФК) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (520 мг, 4,56 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (170 мг, выход неочищенного соединения 99%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 518,4 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-этилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бицикл[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота (регистрационный № CAS: 1818393-16-6) (промежуточный продукт DK)



DK

3-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]бензамид (промежуточный продукт DL)



R

DL

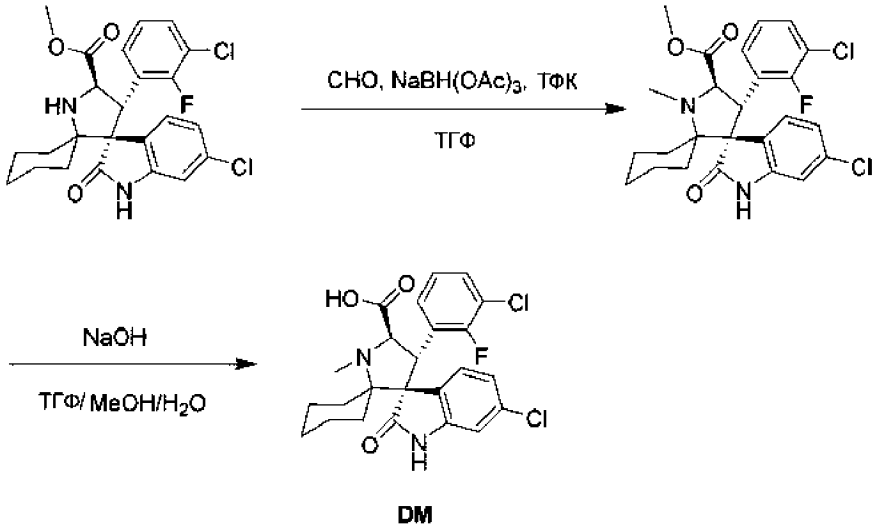
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]фенил]карбамат

К раствору 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (120 мг, 348 мкмолей, промежуточный продукт R), 3-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (100 мг, 421 мкмоль, регистрационный № CAS: 51524-84-6) и ДИЭА (185 мг, 1,44 ммоля, 250 мкл) в ДМФ (2,0 мл) добавляли ГАТУ (180 мг, 473 мкмоля) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл×2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,07 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,32 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,31-3,30 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,66 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 1,98 (s, 2H), 1,67-1,50 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (d, J = 7,6 Гц, 2H).

Стадия 2 - 3-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]бензамид

К раствору трет-бутил-N-[3-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]фенил]карбамата (80,0 мг, 142 мкмоля) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали искомое соединение (90 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 464,5 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт DM)



Стадия 1 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

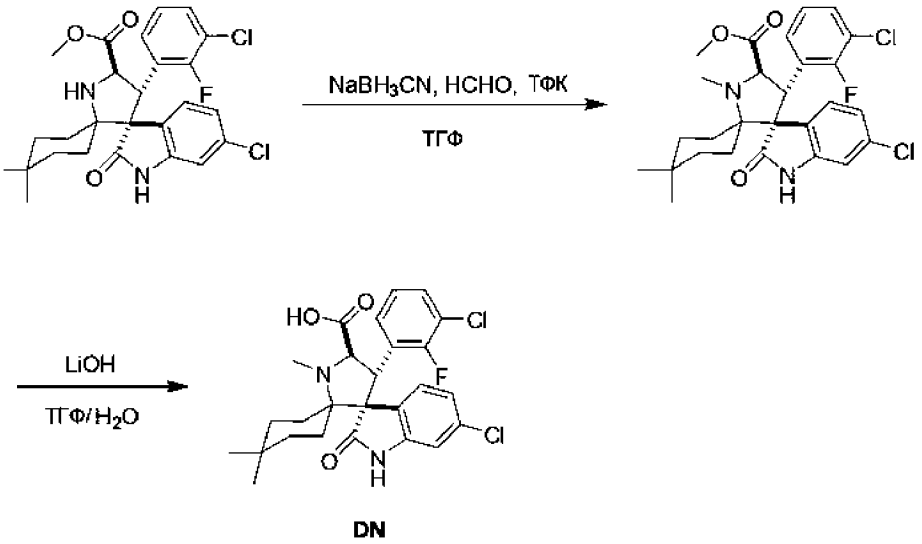
К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксилата (2,00 г, 4,19 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-4, описанных для получения промежуточного продукта CI) в ТГФ (40 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (1,32 г, 20,9 ммоля) параформальдегид (4,00 г, 41,9 ммоля) и ТФК (3,26 г, 28,6 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия до обеспечения pH = 8. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3), фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1) и получали искомое соединение (800 мг, выход 38%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,25 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2 -Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (800 мг, 1,63 ммоля) в ТГФ (8 мл) и H_2O (8 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (136 мг, 3,26 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения значение pH смеси устанавливали равным 6 с помощью хлористоводородной кислоты и затем смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Смесь очищали с

помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (вода (0,225% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (100 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,60-10,52 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,60-1,34 (m, 6H), 1,06-0,89 (m, 2H).

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт DN)



Стадия 1 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

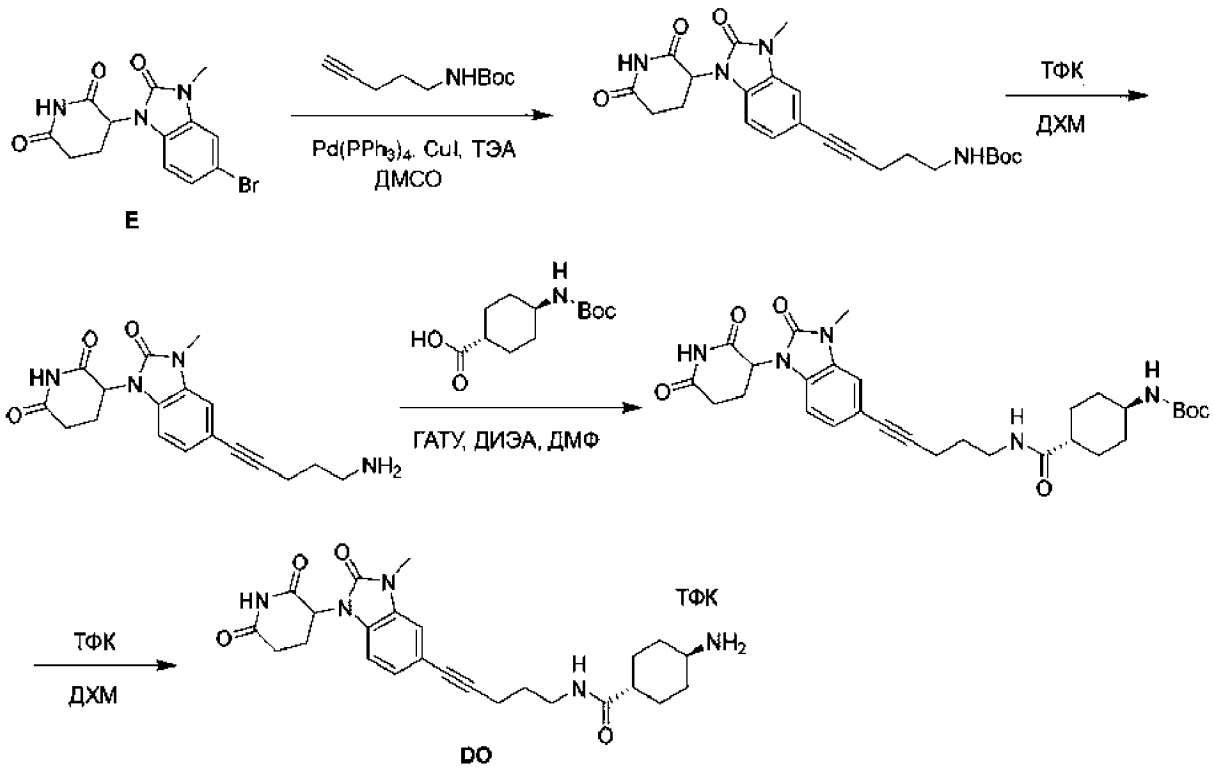
К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (1 г, 1,98 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-4, описанных для получения промежуточного продукта CN) в ТГФ (20 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (621 мг, 9,89 ммоля), параформальдегид (2,0 г) и ТФК (1,54 г, 13,5 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения к смеси добавляли раствор бикарбоната натрия до обеспечения pH>7 и затем раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и получали искомое соединение (220 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,60 (m, J = 6,4 Гц, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H),

7,09 (d, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,68-3,59 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,10 (dt, J = 4,8, 13,4 Гц, 2H), 0,92 (s, 4H), 0,61 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 519 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (200 мг, 385 мкмолей) в ТГФ (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (32,1 мг, 770 мкмолей) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (70,0 мг, 110 мкмолей, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,65-10,37 (m, 1H), 7,56 (m, J = 6,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (m, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,61 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,82 -1,52 (m, 4H), 1,30-1,11 (m, 4H), 0,91-0,78 (m, 3H), 0,57 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 505,2 $(M+H)^+$.

4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]циклогексанкарбоксамид (промежуточный продукт DO)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]карбамат

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (5,00 г, 14,8 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-N-пент-4-инилкарбамата (4,06 г, 22,2 ммоля, регистрационный № CAS: 151975-50-6), CuI (282 мг, 1,48 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,71 г, 1,48 ммоля) добавляли ДМСО (90 мл). Раствор в течение 5 мин продували азотом, затем добавляли ТЭА (14,5 г, 144 ммоля, 20 мл) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли воду (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл×5). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ:EtOAc (1:9), затем при 25°C дважды растирали с EtOAc (20 мл×2) и получали искомое соединение (6,00 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, 1H), 6,89-6,77 (d, 1H), 5,40-5,35 (dd, J = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,00-2,02 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 385,1 $(M+H-56)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-(5-Аминопент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]карбамату (400 мг, 908 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (1,23 г, 10,8 ммоля, 0,8 мл) и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения раствор концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (400 мг выход 68%, соль с ТФК) в виде зеленого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 341,1 $(M+H)^+$.

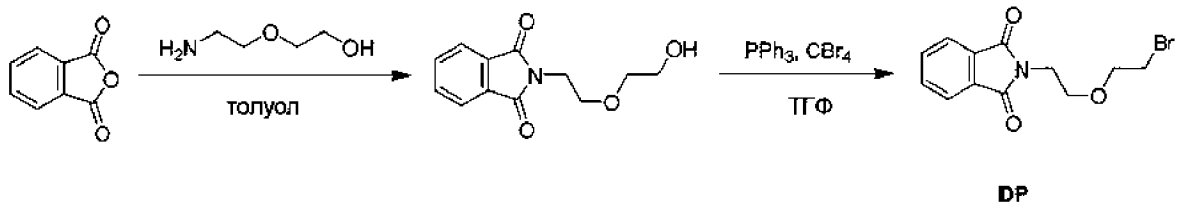
Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инилкарбамоил]циклогексил]карбамат

К смеси 3-[5-(5-аминопент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (400 мг, 880,28 мкмоля, соль с ТФК), 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (321 мг, 1,32 ммоля, регистрационный № CAS: 130309-46-5) и ДИЭА (569 мг, 4,40 ммоля, 0,77 мл) добавляли ДМФ (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 мин, затем добавляли ГАТУ (435 мг, 1,14 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения к реакционной смеси по каплям добавляли воду (20 мл). Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 5 мл АЦН, затем сушили в вакууме и получали искомое соединение (220 мг, выход 38%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,14 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,37 (br dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,82-2,57 (m, 2H), 2,41 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,92-1,52 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,14-1,13 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,2 $(M+H-56)^+$.

Стадия 4 - 4-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]циклогексанкарбоксамид

К раствору трет-бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инилкарбамоил]циклогексил]карбамата (70,0 мг, 124 мкмоля) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (924 мг, 8,10 ммоля, 0,6 мл) и раствор перемешивали при 25°C в течение 40 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и ТФК и получали искомое соединение (71,5 мг, выход 85%, соль с ТФК) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 466,2 $(M+H)^+$.

2-[2-(2-Бромэтокси)этил]изоиндол-1,3-дион (промежуточный продукт DP)



DP

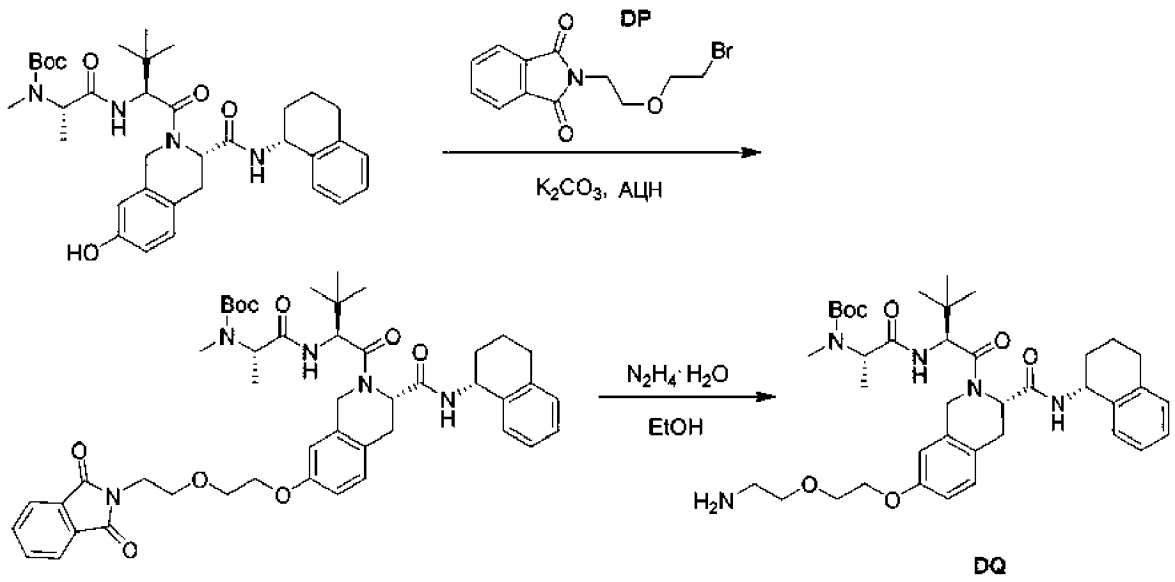
Стадия 1 - 2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]изоиндол-1,3-дион

При перемешивании к раствору фталевого ангидрида (133 г, 897,94 ммоля) в толуоле (1 л) в атмосфере азота при КТ добавляли 2-(2-аминоэтокси)этанол (94,41 г, 897,94 ммоля). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. После завершения смесь охлаждали до КТ, затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли этилацетатом (3 л), промывали рассолом (3×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (200 г, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 7,78 (dd, J = 3,1, 5,5 Гц, 2H), 7,67 (dd, J = 3,1, 5,5 Гц, 2H), 3,85 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,70 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,63 (dd, J = 3,7, 5,2 Гц, 2H), 3,55 (dd, J = 3,7, 5,2 Гц, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 236,1.

Стадия 2 - 2-[2-(2-Бромэтокси)этил]изоиндол-1,3-дион

При перемешивании к раствору 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндол-1,3-диона (100 г, 425 ммолей) и CBr_4 (211 г, 637 ммолей) в ТГФ (1 л) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли PPh_3 (167 г, 637 ммолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью 20% этилацетата в петролейном эфире) и получали искомое соединение (110 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, J = 3,1, 5,5, Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 3,1, 5,5 Гц, 2H), 3,92 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,81-3,76 (m, 4H), 3,41 (t, J = 6,2 Гц, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 298,0, 300,0.

трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт DQ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

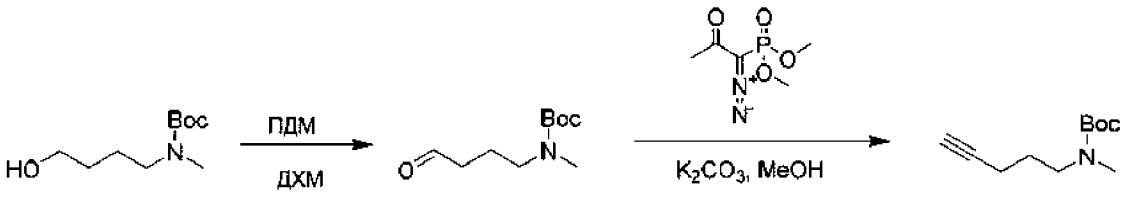
При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-гидрокси-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (10,00 г, 16,11 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-8, описанных для получения промежуточного продукта CJ) и 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндол-1,3-диона (7,18 г, 24,16 ммоля, промежуточный продукт DP) в ацетонитриле (200 мл) при КТ порциями добавляли K_2CO_3 (4,45 г, 32,22 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза A: ДХМ; подвижная фаза B: MeOH; градиентный режим: от 20% B до 50% B за 50 мин; детектирование: УФ, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 49% B) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (12 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 838,4$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-

изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(2S)-1-[(3S)-7-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]-3-[[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (12,00 г, 14,32 ммоля) в этаноле (150 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (7,00 мл, 82% раствор в воде). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 мМ муравьиной кислоты); подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 25% B до 50% B за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 42% B) и концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали и получали искомое соединение (10 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,28-7,25 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 4H), 6,97-6,79 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,23-4,90 (m, 2H), 4,78-4,50 (m, 3H), 4,31-4,03 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 2 H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 5H), 2,02-1,58 (m, 4H), 1,51-1,48 (m, 10H), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 708,4.

трет-Бутил-N-метил-N-пент-4-инилкарбамат (промежуточный продукт DR)



DR

Стадия 1 - трет-Бутил-N-метил-N-(4-оксобутил)карбамат

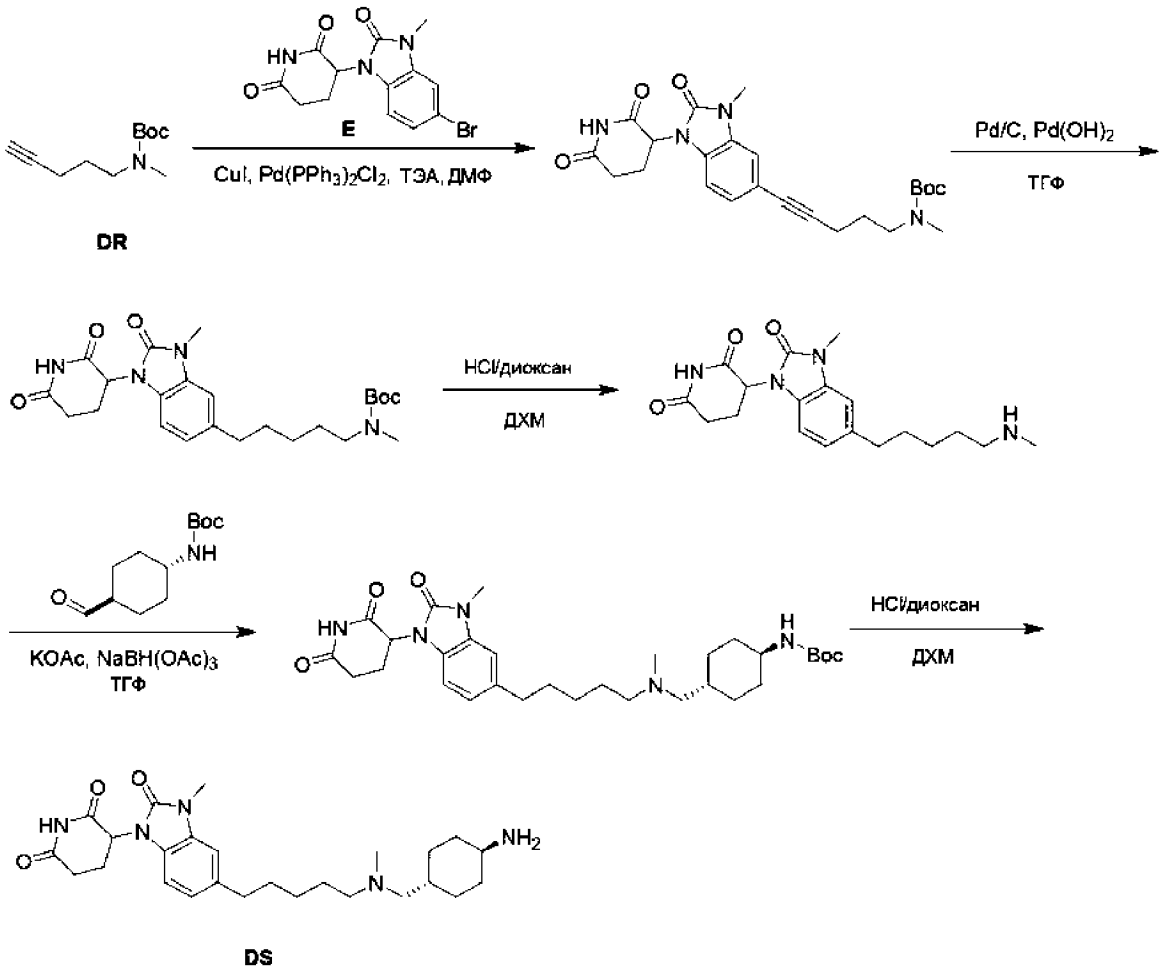
К раствору трет-бутил-N-(4-гидроксибутил)-N-метилкарбамата (1,16 г, 5,71 ммоля, регистрационный № CAS: 99207-32-6) в ДХМ (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли ПДМ (3,63 г, 8,56 ммоля, регистрационный № CAS:87413-09-0). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию

останавливали раствором тиосульфата натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и получали искомое соединение (1,00 г, выход 87%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 3,26 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-N-метил-N-пент-4-инилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-оксобутил)карбамата (2,13 г, 10,6 ммоля) в MeOH (60 мл) добавляли K_2CO_3 (4,39 г, 31,8 ммоля) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (2,44 г, 12,7 ммоля, регистрационный № CAS: 90965-06-3). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакцию останавливали водой (30 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) и получали искомое соединение (608 мг, выход 29%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,32 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (dt, J = 2,8, 7,2 Гц, 2H), 1,96 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

3-[5-[5-[(4-Аминоциклогексил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DS)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-N-метилкарбамат

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (357 мг, 1,06 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-N-метил-N-пент-4-инилкарбамата (250 мг, 1,27 ммоля, промежуточный продукт DR), CuI (10,0 мг, 52,8 мкмоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (74,1 мг, 105 мкмолей) и ТЭА (534 мг, 5,28 ммоля) в ДМФ (17 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали сначала с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:2), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 37-67%, 11 мин) и получали искомое соединение (67,0

мг, 147 мкмолей, выход 14 %) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,52 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,28-6,96 (m, 1H), 6,92-6,40 (m, 1H), 5,32-5,04 (m, 1H), 4,76 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,32-4,16 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,64-3,56 (m, 3H), 3,54-3,48 (m, 6H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 4H), 3,20 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,20 (tt, J = 3,2, 12,0 Гц, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 399,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-N-метилкарбамата (52,0 мг, 114 мкмолей) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (2,73 мг, 11,4 мкмоля) и $Pd(OH)_2$ (1,61 мг, 11,4 мкмоля) в атмосфере аргона. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток, искомое соединение (52,0 мг, выход 99%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 481,2 $(M+Na)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-N-метилкарбамата (250 мг, 545 мкмолей) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,4 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток и получали искомое соединение (195 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 359,1 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]циклогексил]карбамат

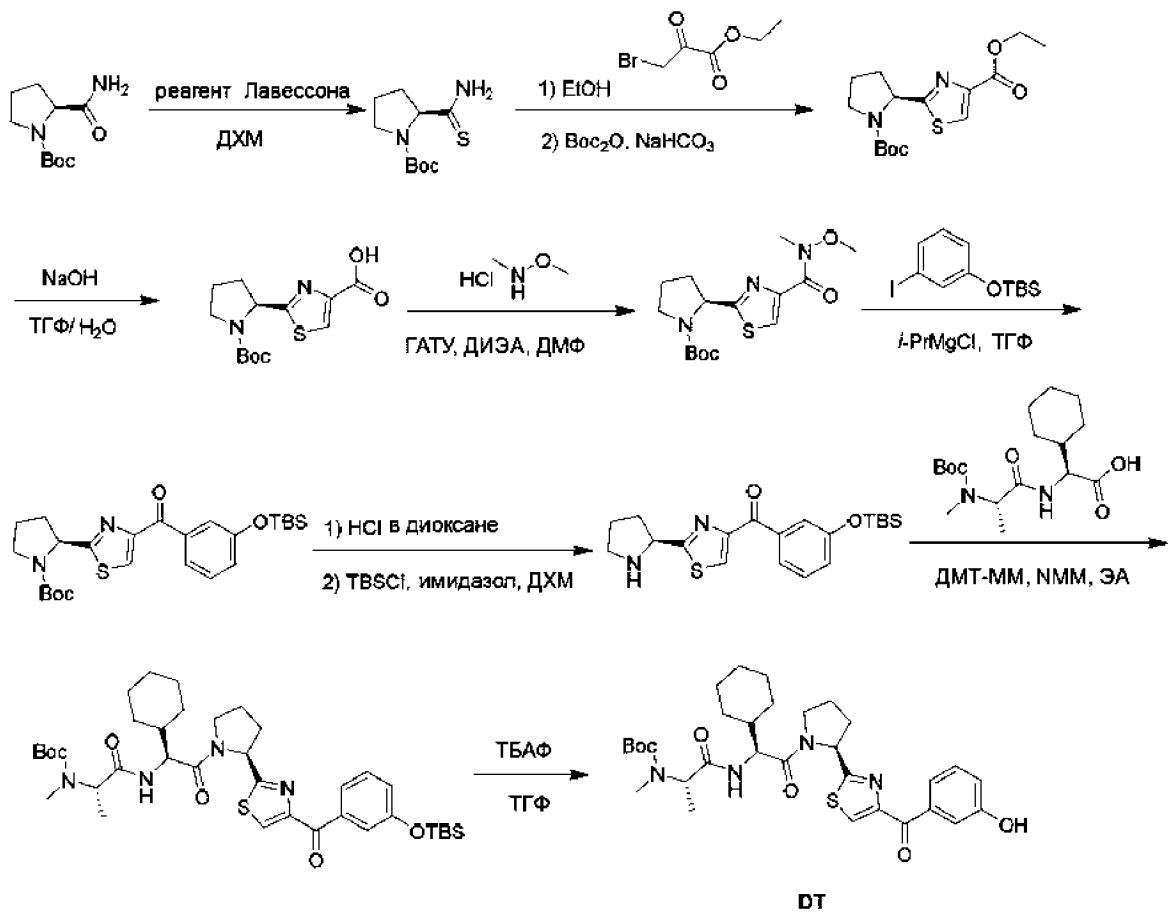
К раствору 3-[3-метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (195 мг, 493 мкмоля) в ТГФ (10 мл) при 25°C в течение 0,5 ч добавляли KOAc (242 мг, 2,47 ммоля) до обеспечения pH = 5-6. Затем при 0°C в течение 0,5 ч добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат

(112 мг, 493 мкмоля, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и $NaBH(OAc)_3$ (156 мг, 740 мкмолей). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток, и искомое соединение (200 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,26-2,16 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 5H), 1,91 (d, J = 2,6 Гц, 6H), 1,78-1,67 (m, 7H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 570,5 $(M+H)^+$.

Стадия 5 - 3-[5-[5-[(4-Аминоциклогексил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]циклогексил]карбамата (50,0 мг, 87,7 мкмоля) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 175 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (41,2 мг, выход 93%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 470,4 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-1-циклогексил-2-[(2S)-2-[4-(3-гидроксибензоил)-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт DT)



Стадия 1 - трет-Бутил-(2S)-2-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(2S)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилата (500 г, 2,33 моля) в ДХМ (2,50 л) при 0°C порциями добавляли реагент Лавессона (566,31 г, 1,40 моля). Затем смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (2 л). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали с помощью ДХМ (3×200 мл). Фильтрат промывали рассолом (2×500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток в течение 30 мин растирали с диэтиловым эфиром (500 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и получали искомое соединение (410 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 9,08-9,06 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 8,7, 3,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + H-56)]^+$ = 175,1.

Стадия 2 - Этил-2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(2S)-2-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилата (400 г, 1,74 моля) в EtOH (2 л) при 25°C добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (474 г, 2,43 моля). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (1 л), затем добавляли раствор $NaHCO_3$ (295 г, 3,47 моля) в H_2O (1 л), затем при 0°C по каплям добавляли Boc_2O (568 г, 2,61 моля). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток в течение 30 мин растирали с петролейным эфиром (2 л). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали петролейным эфиром (2×500 мл) и получали искомое соединение (370 г, выход 66%) в виде светлого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,63 (dt, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 3,51 (dd, J = 10,4, 7,8 Гц, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 9H), 1,40 (t, J = 7,1 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 327,2.

Стадия 3 - 2-[(2S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

К раствору этил-2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (460 г, 1,41 моля) в ТГФ (2,3 л) при 0°C по каплям добавляли раствор NaOH (169 г, 4,23 моля) в H_2O (2,30 л). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Водный слой подкисляли до pH 3~5 с помощью 0,5 н. водного раствора HCl. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (420 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,35-2,32-2,30 (m, 1H), 2,07-2,04

(m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 299,2.

Стадия 4 - трет-Бутил-(2S)-2-[4-[метокси(метил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат

К раствору 2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (400 г, 1,34 моля) в ДМФ (2 л) при 0°C добавляли метокси(метил)амингидрохлорид (196 г, 2,01 моля), ДИЭА (518 г, 4,01 моля) и ГАТУ (661 г, 1,74 ммоля). Затем смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (5 л) и промывали рассолом (10×1 л). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 25% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (400 г, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 342,2.

Стадия 5 - трет-Бутил-(2S)-2-[4-[метокси(метил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил(3-йодфенокси)диметилсилана (352 г, 1,05 моля) в ТГФ (500 мл) в атмосфере N_2 при -10°C по каплям добавляли изопропилмагнийхлорид (539 мл, 1,08 моля, 2М раствор). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем при 0°C добавляли раствор трет-бутил-(2S)-2-[4-[метокси(метил)карбамоил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (200 г, 585,77 ммоля) в ТГФ (1 л). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до -5°C и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (2 л). Смесь подвергали распределению между водой (3 л) и этилацетатом (1 л). Органическую фазу отделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×2 л). Органические фазы объединяли, промывали рассолом (2 л) и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 3~10% этилацетата в гексанах и получали искомое соединение (176 г, выход 62%) в виде желтого масла: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 489,3.

Стадия 6 - 4-[3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]бензоил]-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1,3-тиазол

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(4-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоил]-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (176 г, 360,12 ммоля) в диоксане (500 мл) при 0°C по каплям добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (500 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (1,50 л), затем добавляли имидазол (123 г, 1,80 моля) и трет бутилдиметилсилилхлорид (70 г, 468 ммолей). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O (1 л) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 20~100% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (100 г, выход 72%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 8,4, 4,9 Гц, 1H), 3,56 (br s, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 389,2.

Стадия 7 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-(4-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоил]-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

К раствору 4-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоил]-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1,3-тиазола (137 г, 353 ммоля) в этилацетате (2 л) при 0°C

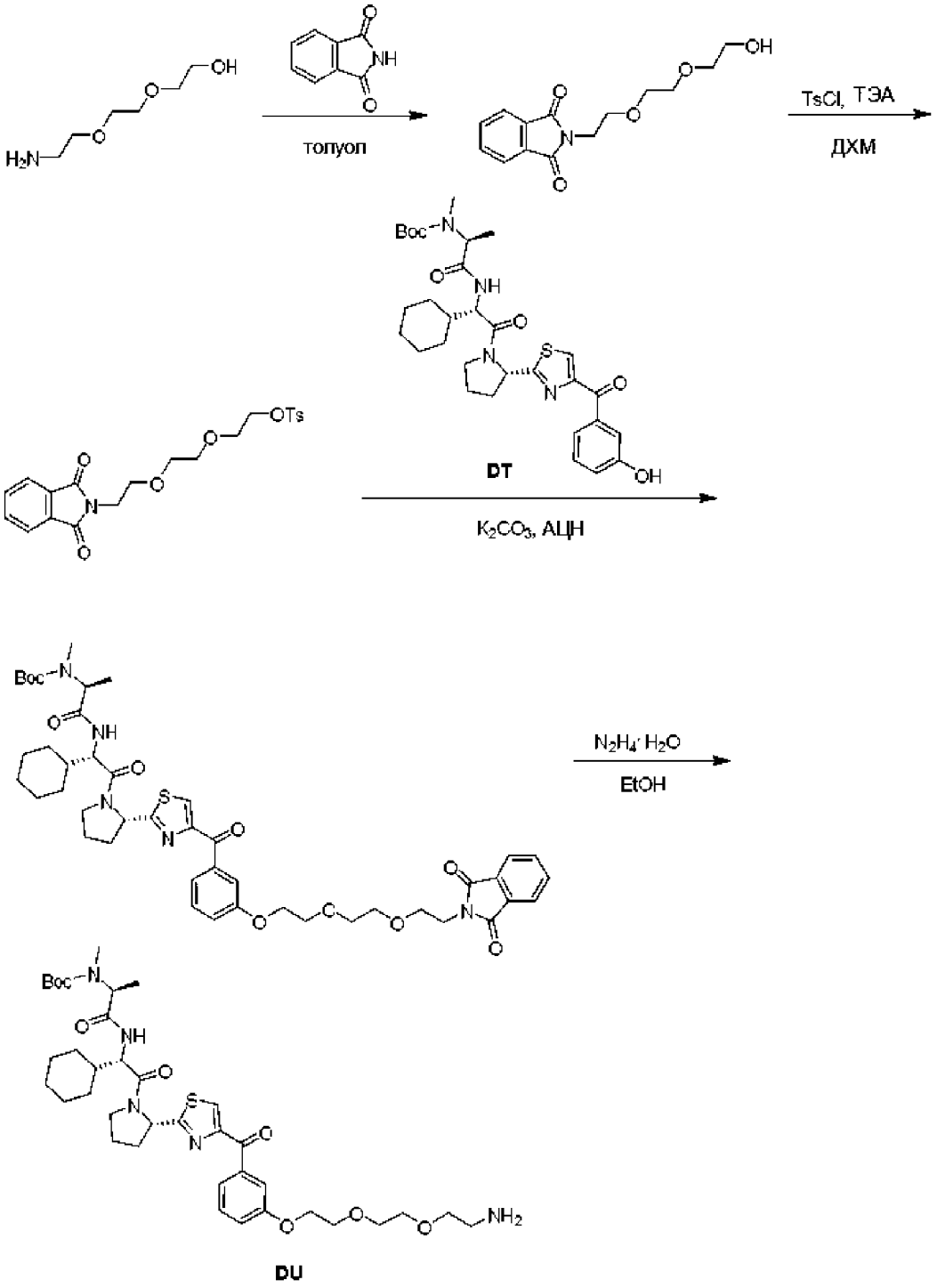
добавляли (*S*)-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропанамидо](циклогексил)уксусную кислоту (157 г, 458 ммолей, регистрационный № CAS: 894789-27-6), N-метилморфолин (NMM, 71,32 г, 705,1 ммоля) и 4-(4,6-диметокси[1,3,5]триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (ДМТ-ММ, 127 г, 458 ммолей). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Осадившиеся твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали рассолом (3×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 15~50% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (250 г, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,27 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 713,3.

Стадия 8 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-1-циклогексил-2-[(2S)-2-[4-(3-гидроксибензоил)-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

Раствор трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-(4-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоил]-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (250 г, 350,62 ммоля) в ТГФ (2 л) при КТ в течение 2 ч обрабатывали тетрабутиламмонийфторидом (110 г, 420,75 ммоля). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (1 л), промывали рассолом (5×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 15~50% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (200 г, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,71- 7,52 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H),

2,81 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,53-2,07 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,21-0,94 (m, 5H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 599,4$.

трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-(3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]бензоил)-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт DU)



Стадия 1 - 2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этил]изоиндол-1,3-дион

Смесь 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этанола (35 г, 234,60 ммоля) и фталевого ангидрида (34,75 г, 234,60 ммоля) в толуоле (400 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (1500 мл) и промывали водой (3×300 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Этот неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (200 мл) и получали искомое соединение (59 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92-7,77 (m, 4H), 3,89 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,66 (dd, J = 5,7, 3,2 Гц, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,49 (dd, J = 5,6, 3,2 Гц, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 280,2.

Стадия 2 - 2-[2-[2-(1,3-Диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат

К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]изоиндол-1,3-диона (41 г, 146,80 ммоля) в ДХМ (200 мл) при 0°C порциями добавляли ТЭА (29,71 г, 293,60 ммоля) и TsCl (30,79 г, 161,48 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь разбавляли водой (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×300 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (57 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + NH_4)]^+$ = 451,2.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-1-циклогексил-2-[(2S)-2-[4-[3-(2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]этокси)бензоил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-1-циклогексил-2-[(2S)-2-[4-(3-гидроксибензоил)-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (10 г, 16,70 ммоля, промежуточный продукт DT) в ацетонитриле (150 мл) при КТ добавляли 2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат (10,86 г, 20,05 ммоля) и K_2CO_3 (4,62 г, 33,40 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ

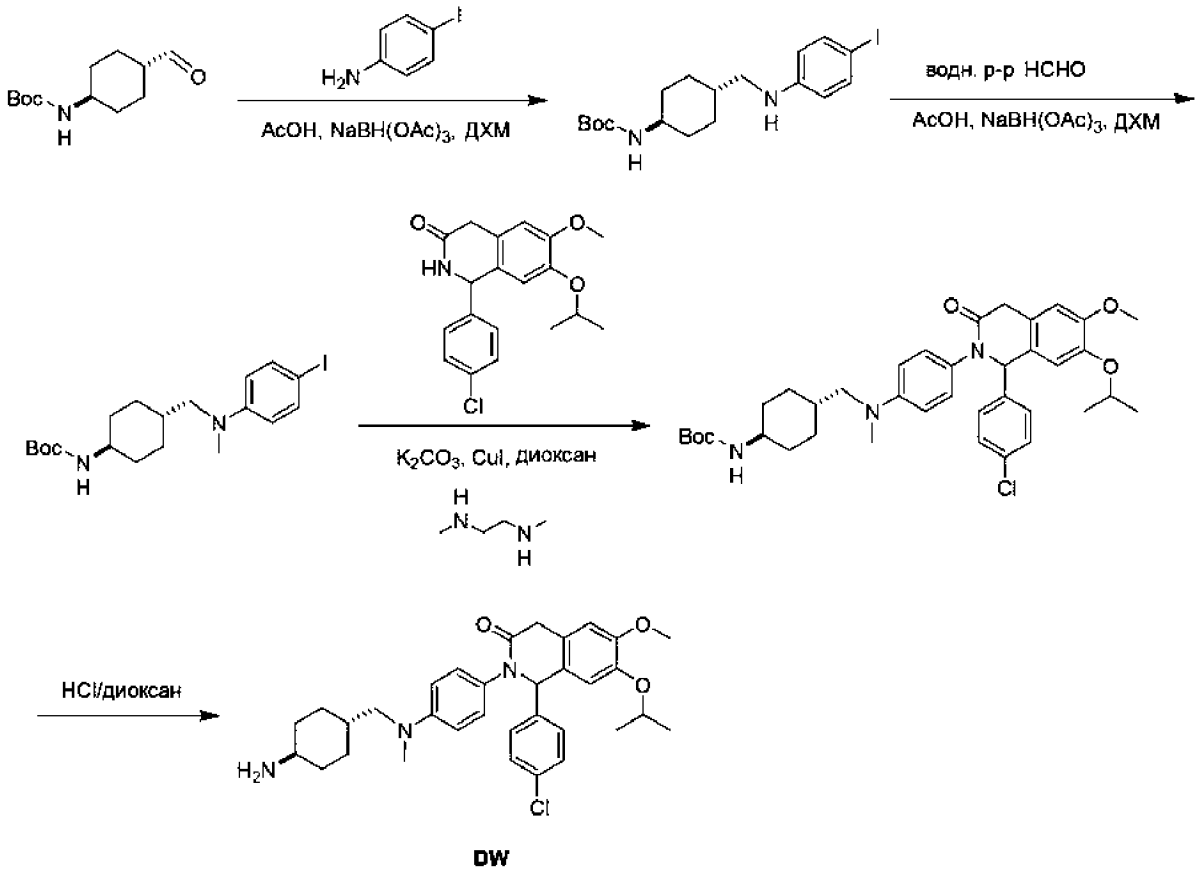
и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (3×20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с использованием следующих условий: подвижная фаза A: петролейный эфир; подвижная фаза B: этилацетат; градиентный режим: от 50% B до 80% B за 25 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 75% B) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (13 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,49 (td, J = 7,7, 4,0 Гц, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,86 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,81-3,70 (m, 4H), 3,67-3,56 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,45-2,09 (m, 4H), 1,83-1,55 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 12H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,21-0,98 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 860,4.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-(3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]бензоил)-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамат

Смесь трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(1S)-1-циклогексил-2-[(2S)-2-[4-[3-(2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)этокси]этокси]этокси)бензоил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]карбамоил]этил]-N-метилкарбамата (13,00 г, 15,12 ммоля) и 80% водного раствора $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (6,00 мл) в EtOH (150 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения полученную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (5×10 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 25% B до 45% B за 25 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 33% B), концентрировали и лиофилизировали и получали искомое соединение (10,1 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,61-5,45 (m, 1H), 4,65-4,49 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 4H),

3,79-3,63 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,52-2,02 (m, 4H), 1,88-1,54 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 12H), 1,41-1,28 (m, 2H), 1,21-0,98 (m, 8H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 730,4$.

2-[4-[(4-Аминоциклогексил)метилметиламино]фенил]-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт DW)



DW

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[(4-йоданилино)метил]циклогексил]карбамат

К раствору 4-йоданилина (3,07 г, 14,0 ммоля, регистрационный № CAS: 540-37-4) в ДХМ (88 мл) добавляли AcOH (1,68 г, 28,0 ммоля), трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (3,50 г, 15,4 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-57-6) и $NaBH(OAc)_3$ (5,93 г, 28,0 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,80 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,37 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,93 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,89-1,81

(m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,12-1,03 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 374,9 $(M-56)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]циклогексил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[(4-йоданилино)метил]циклогексил]карбамата (5,80 г, 13,4 ммоля) в ДХМ (50 мл) добавляли AcOH (1,62 г, 26,9 ммоля, 1,5 мл) и формальдегид (809 мг, 26,9 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (5,71 г, 26,9 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и промывали 2М водным раствором Na_2CO_3 (2×50 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 85:15) и получали искомое соединение (4,40 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,49 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,11 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,74 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 1,61 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,09-0,93 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,8 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]карбамат

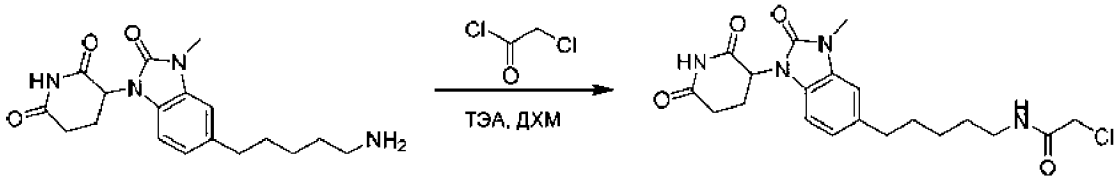
К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (500 мг, 1,45 ммоля, регистрационный № CAS: 1313366-29-8) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-N-[4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]циклогексил]карбамат (770 мг, 1,74 ммоля), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (12,7 мг, 144 мкмоля), CuI (13,7 мг, 72,2 мкмоля) и K_2CO_3 (399 мг, 2,89 ммоля) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) и получали искомое соединение (250 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,45 (квинтет, J = 6,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 19,6 Гц,

1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,64 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 1,09-0,94 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 662,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 2-[4-[(4-Аминоциклогексил)метилметиламино]фенил]-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К трет-бутил-N-[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]карбамату (240 мг, 362 мкмоля) добавляли раствор HCl/диоксан (1,0 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 мг, 334 мкмоля, выход 92%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 562,2 $(M+H)^+$.

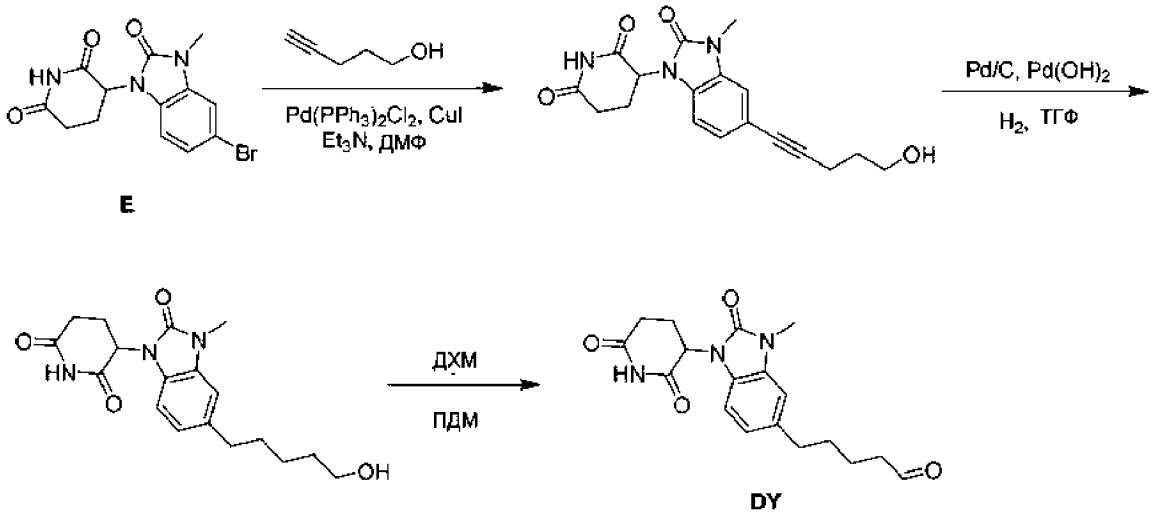
2-Хлор-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил--2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]ацетамид (промежуточный продукт DX)



R **DX**

3-[5-(5-Аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (250 мг, 656 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт R) растворяли в ДХМ (3 мл). Затем 2-хлорацетилхлорид (222 мг, 1,97 ммоля, регистрационный № CAS: 79-04-9) добавляли к ТЭА (199 мг, 1,97 ммоля, 16,3 мкл) и эту смесь добавляли к раствору 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (250 мг) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,74-1,53 (m, 10H), 1,43-1,36 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 421,3 $(M+H)^+$.

5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентаналь (промежуточный продукт DY)



E

DY

Стадия 1 - 3-[5-(5-Гидроксипент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E), пент-4-ин-1-ола (1,24 г, 14,8 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмолей), CuI (28,2 мг, 148 мкмолей) и Et_3N (1,50 г, 14,8 ммоля) в ДМФ (15 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали рассолом (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение (533 мг, выход 50%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 342,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-(5-Гидроксипентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

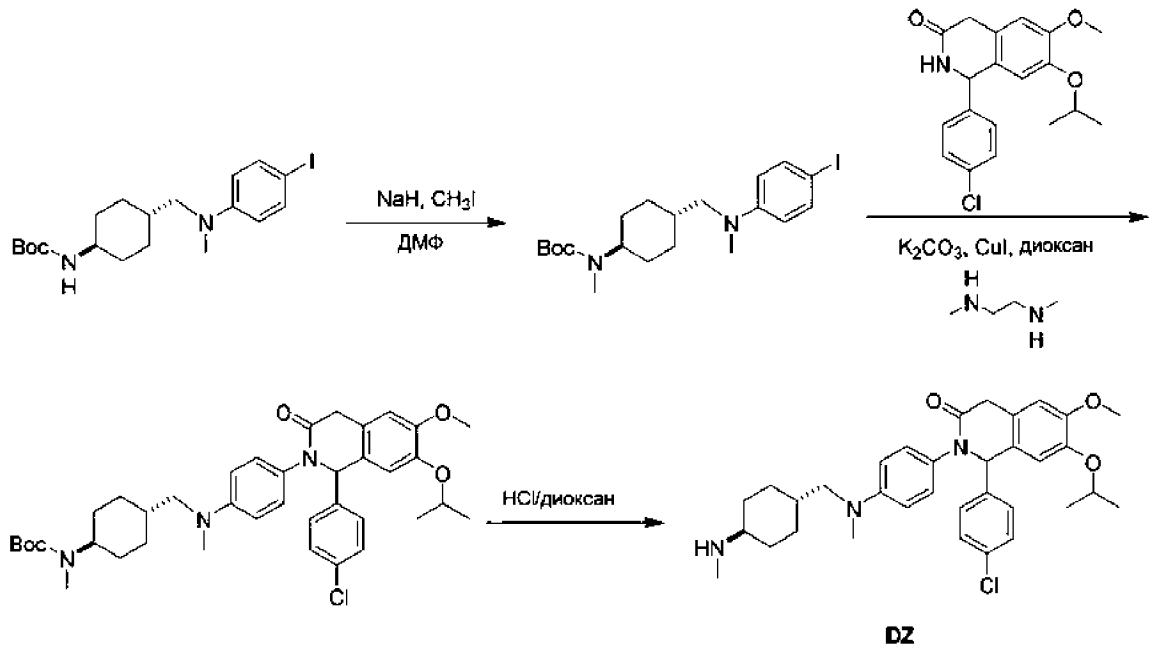
К раствору 3-[5-(5-гидроксипент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (830 мг, 2,43 ммоля) в ТГФ (20 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (579 мг, 243 мкмоля, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (171 мг, 20 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и трижды продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали и остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) и получали искомое соединение (500 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 346,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентаналь

К раствору 3-[5-(5-гидроксипентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 289 мкмолей) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ПДМ (184 мг, 434 мкмоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл), затем смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 91%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,75-9,70 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 6H).

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил- [[4-(метиламино)циклогексил]метил]амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт DZ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]циклогексил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]циклогексил]карбамата (500 мг, 1,13 ммоля, синтезировали

путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта DW) в ДМФ (5 мл) при 0°C добавляли NaH (135 мг, 3,38 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли CH_3I (798 мг, 5,63 ммоля, 350 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: ТФК) и получали искомое соединение (260 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,44-7,32 (m, 2H), 6,55-6,46 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,14 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (td, J = 1,6, 3,6 Гц, 4H), 1,69 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,63-1,48 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11-0,98 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 459,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]-N-метилкарбамат

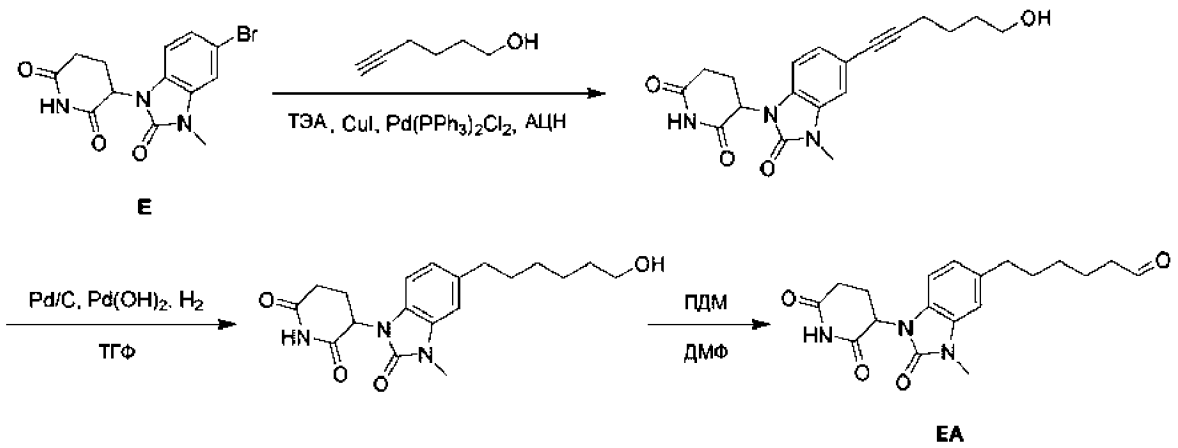
К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (138 мг, 399 мкмолей, регистрационный № CAS: 1313366-29-8) в диоксане (4 мл) добавляли трет-бутил-N-[4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]циклогексил]-N-метилкарбамат (220 мг, 479 мкмолей), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (3,53 мг, 40,0 мкмоля, 4,30 мкл), CuI (3,81 мг, 20,0 мкмоля) и K_2CO_3 (110 мг, 799 мкмолей). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (110 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 676,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил- [[4-(метиламино)циклогексил]метил]амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К смеси трет-бутил-трет-бутил-N-[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]-N-метилкарбамата (30,0 мг, 44,3 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 22-52%, 11,5 мин) и получали искомое соединение (6,09 мг, выход 18%, соль с МК) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,56 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,11 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,94 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,69 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,11-0,92 (m, 4H).ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 576,5 $(M+H)^+$.

6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексаналь (промежуточный продукт EA)



Стадия 1 - 3-[5-(6-Гидроксигекс-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E) и гекс-5-ин-1-ола (348,27 мг, 3,55 ммоля, регистрационный № CAS: 928-90-5) в АЦН (10 мл) добавляли ТЭА (1,50 г, 14,8 ммоля), CuI (28,2 мг, 148 мкмолей) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмолей). Смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:этилацетат = от 1:0 до 1:2) и получали искомое соединение (760 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 356,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 5,2, 12,8

Гц, 1H), 3,74 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,00-2,65 (m, 4H), 2,48 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 4H).

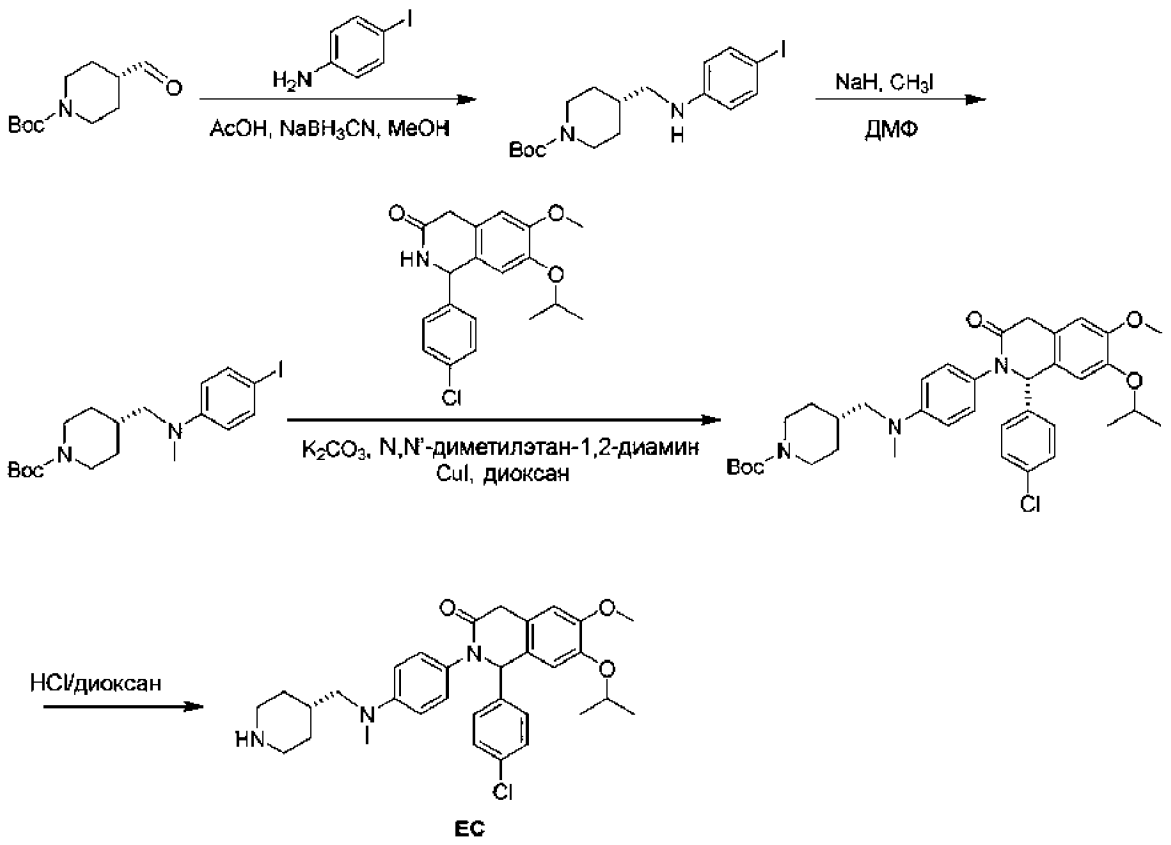
Стадия 2 - 3-[5-(6-Гидроксигексил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[5-(6-гидроксигекс-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,69 ммоля) в ТГФ (18 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (600 мг, 1,69 ммоля, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (600 мг, 854 мкмоля, 20 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (500 мг, выход 82%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 360,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексаналь

К раствору 3-[5-(6-гидроксигексил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (60,0 мг, 167 мкмолей) в ДМФ (0,5 мл) добавляли ПДМ (106 мг, 250 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водным раствором Na_2SO_3 (4 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (59,0 мг, выход 98%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 358,3 $(M+H)^+$.

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт EC)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[(4-йоданилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 4-йоданилина (3,91 г, 17,9 ммоля, регистрационный № CAS: 540-37-4) в MeOH (30 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,91 г, 17,9 ммоля, регистрационный № CAS: 137076-22-3) и AcOH (1,07 г, 17,9 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем при 0°C порциями медленно добавляли цианоборогидрид натрия (1,12 г, 17,9 ммоля), затем раствор перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Соединение осаждалось из раствора. После завершения смесь фильтровали и получали искомое соединение (5,4 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 361,3 $(M+H-56)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,00 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,69 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,09 (m, 2H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[(4-йоданилино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,80 ммоля) в ДМФ (20 мл) порциями добавляли NaH (961 мг, 24,0 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле), затем смесь перемешивали при

0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси при 25°C добавляли CH_3I (3,41 г, 24,0 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакцию останавливали водой (80 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 8:1) и получали искомое соединение (1,75 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 375,0 $(M+H-56)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

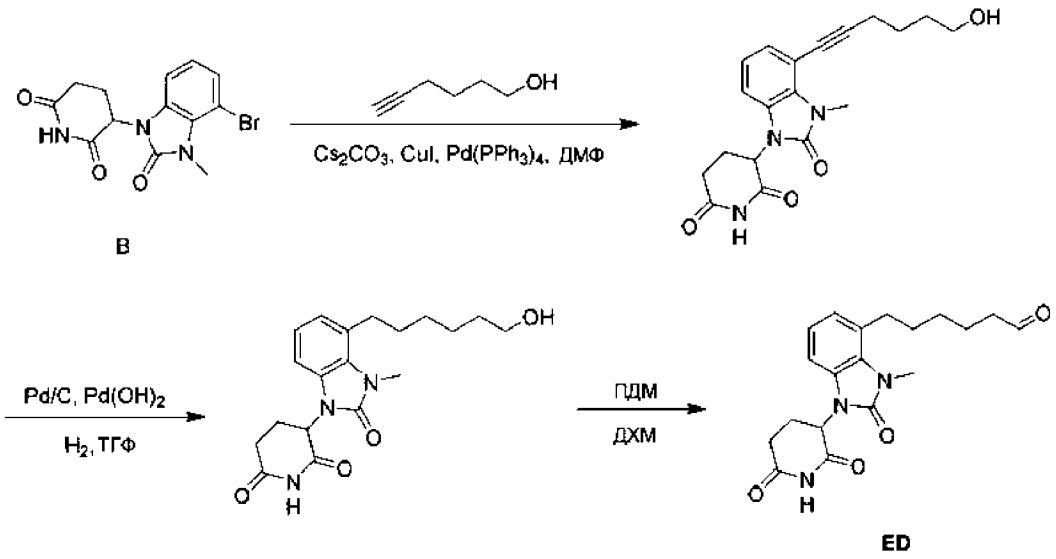
К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (386 мг, 1,12 ммоля, регистрационный № CAS: 1313366-29-8)) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,20 г, 2,79 ммоля), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (9,83 мг, 111 мкмолей), CuI (10,6 мг, 55,8 мкмоля) и K_2CO_3 (308 мг, 2,23 ммоля). Смесь дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 20 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и получали искомое соединение (219 мг, выход 30%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 592,2 $(M+H-56)^+$.

Стадия 4 - 1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К раствору трет-бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 92,6 мкмоля) в ДХМ (2,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (33,8 мг, 4 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (54,0 мг,

выход 99%, соль с HCl) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 548,5 $(M+H)^+$.

6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гексаналь (промежуточный продукт ED)



Стадия 1 - 3-[4-(6-Гидроксигекс-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоля, промежуточный продукт B)) и гекс-5-ин-1-ола (139 мг, 1,42 ммоля, регистрационный № CAS: 928-90-5) в АЦН (8,0 мл) добавляли ТЭА (598 мг, 5,91 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмолей) и CuI (11,3 мг, 59,1 мкмоля). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 1:1) и получали искомое соединение (270 мг, выход 66%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 356,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-(6-Гидроксигексил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

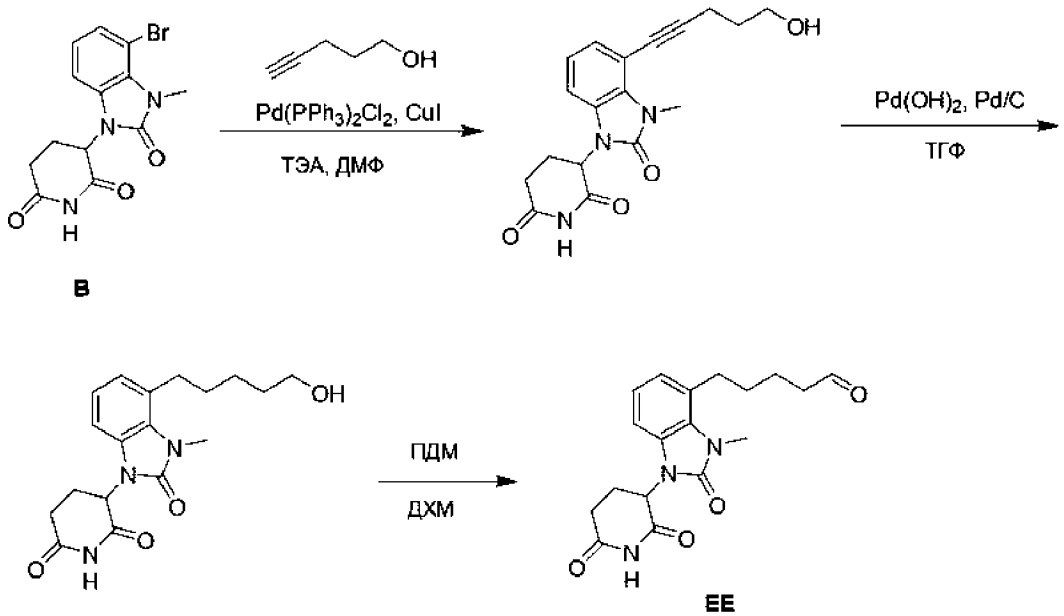
К раствору 3-[4-(6-гидроксигекс-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (250 мг, 703 мкмоля) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (250 мг, 703 мкмоля) и $Pd(OH)_2$ (250 мг, 356 мкмолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое

соединение (294 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 360,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гексаналь

К раствору 3-[4-(6-гидроксигексил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (42,0 мг, 116 мкмолей) в ДМФ (0,5 мл) добавляли ПДМ (74,3 мг, 175 мкмолей) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O (2,0 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (1,5 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (42,0 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 358,1 $(M+H)^+$.

5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пентаналь (промежуточный продукт EE)



Стадия 1 - 3-[4-(5-Гидроксипент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 5,91 ммоля, промежуточный продукт B), пент-4-ин-1-ола (2,49 г, 29,5 ммоля, регистрационный № CAS: 5390-04-5), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (415 мг, 591 мкмоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмолей,) и Et_3N (2,99 г, 29,5 ммоля) в ДМФ (20 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в

атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/ИПС = от 30/1 до 20/1) и затем при 25°C в течение 5 мин растирали с ЭА и получали искомое соединение (1,45 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,72 (q, J = 6,4 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 342,3 $(M+H)^+$.

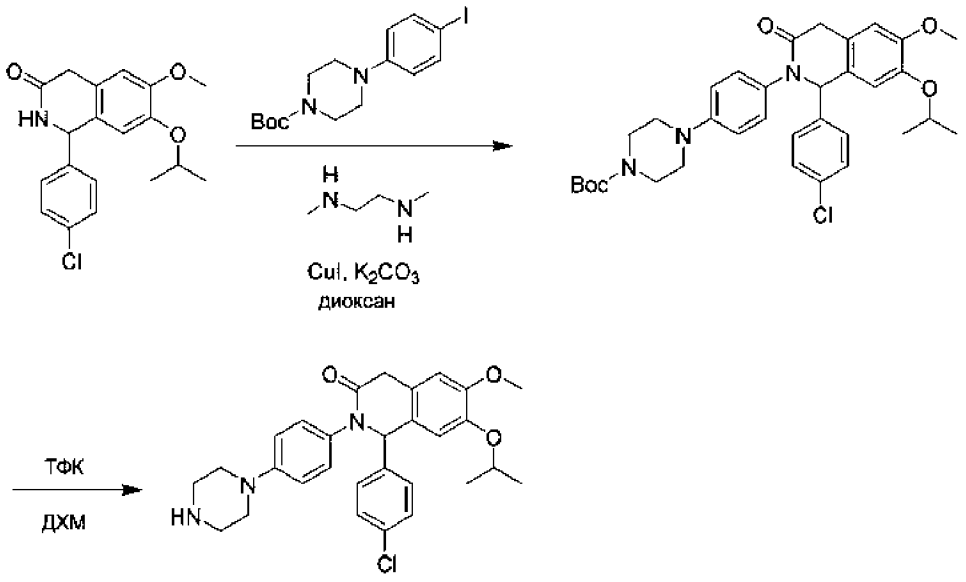
Стадия 2 - 3-[4-(5-Гидроксипентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[4-(5-гидроксипент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 878 мкмолей) в ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (50 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (50,5 мг, 72,0 мкмоля, 20 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (205 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 346,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пентаналь

К раствору 3-[4-(5-гидроксипентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (85,0 мг, 246 мкмолей) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (156 мг, 369 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), затем смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме и получали неочищенное искомое соединение (85,0 мг выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 481,3 $(M+H)^+$.

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-пиперазин-1-илфенил)-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт EF)



EF

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат

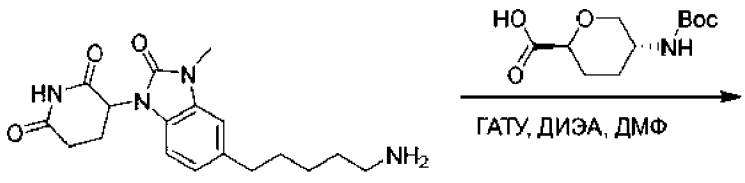
1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (200 мг, 578 мкмолей, регистрационный № CAS: 1313366-29-8), трет-бутил-4-(4-йодфенил)пиперазин-1-карбоксилат (269 мг, 694 мкмоля, регистрационный № CAS: 151978-66-4), K_2CO_3 (160 мг, 1,16 ммоля), CuI (5,51 мг, 28,9 мкмоля) и N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (5,10 мг, 57,8 мкмоля) в диоксане (2,0 мл) дегазировали и затем нагревали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) и получали искомое соединение (150 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,04-6,90 (m, 5H), 6,61 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,77-3,49 (m, 6H), 3,10 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2 - 1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-пиперазин-1-илфенил)-1,4-дигидроизохинолин-3-он

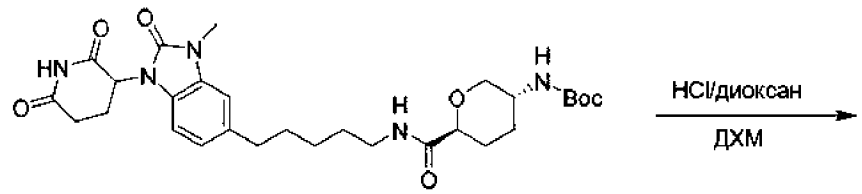
К смеси трет-бутил-4-[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (20,0 мг, 33,0 мкмоля) и ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин.

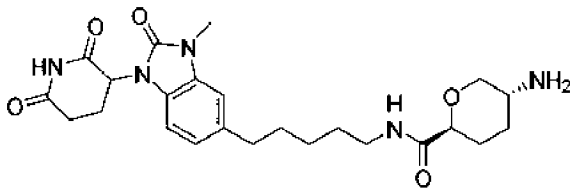
После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 506,2 $(M+H)^+$.

(2S,5R)-5-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]тетрагидропиран-2-карбоксамид (промежуточный продукт EH)



R





EH

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(3R,6S)-6-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]тетрагидропиран-3-ил]карбамат

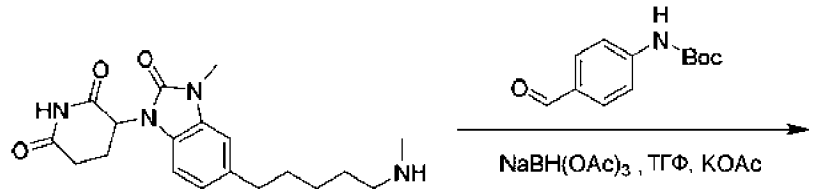
К смеси 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 525 мкмолей, промежуточный продукт R), (2S,5R)-5-(трет-бутоксикарбониламино)тетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (154 мг, 630 мкмолей, регистрационный № CAS: 603130-13-8) и ДИЭА (339 мг, 2,63 ммоля, 0,5 мл) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ГАТУ (259 мг, 683 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H),

7,60 (s, 1H), 7,12-6,72 (m, 4H), 5,46-5,20 (m, 1H), 4,01-3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,60 (s, 4H), 2,07-1,81 (m, 3H), 1,58 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,49-1,18 (m, 15H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 572,3 $(M+H)^+$.

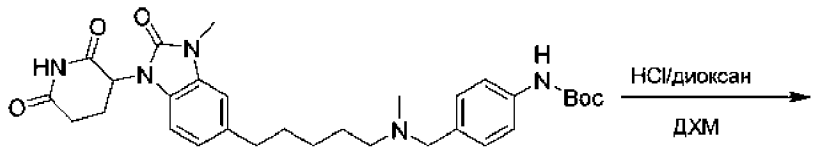
Стадия 2 - (2S,5R)-5-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]тетрагидропиран-2-карбоксамид

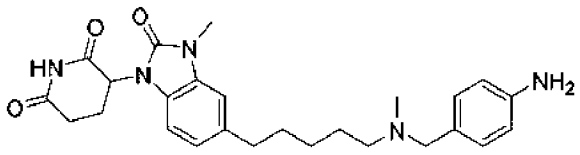
К смеси трет-бутил-N-[(3R,6S)-6-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол- 5-ил]пентилкарбамоил]тетрагидропиран-3-ил]карбамата (65,0 мг, 113 мкмолей) и ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и раствора HCl/диоксан и получали искомое соединение (57,0 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 472,4 $(M+H)^+$.

3-[5-[5-[(4-Аминофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EI)



DI





EI

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]фенил]карбамат (соль с HCl)

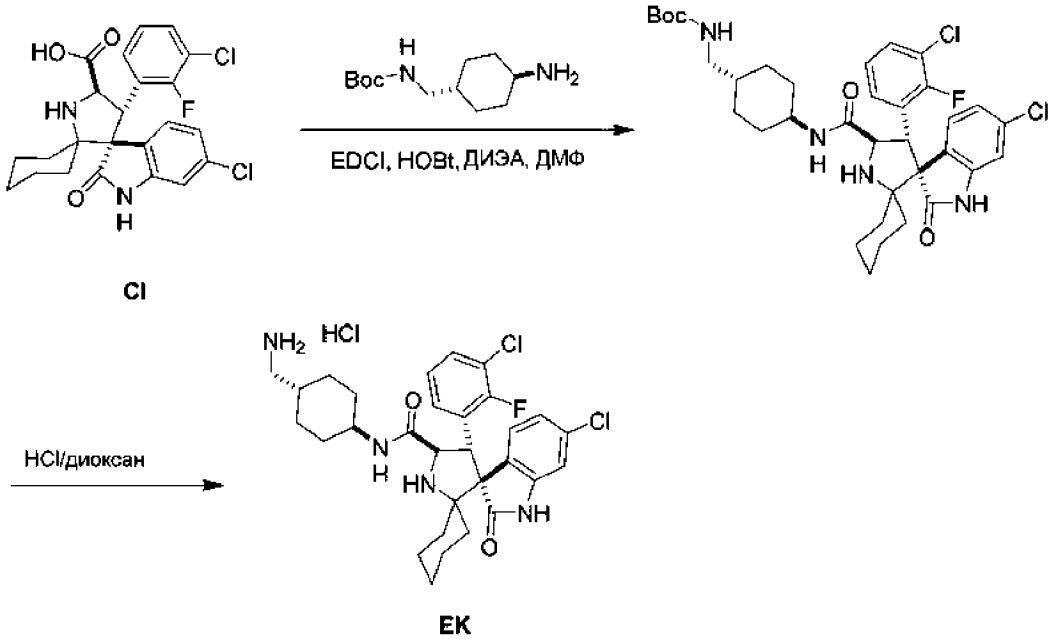
К раствору 3-[3-метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (80,0 мг, 202 мкмоля, соль с HCl, промежуточный продукт DI) в ТГФ (2 мл) добавляли KOAc (99,4 мг, 1,01 ммоля) и полученную

смесь перемешивали в течение 0,25 ч. Затем добавляли трет-бутил-N-(4-формилфенил)карбамат (67,2 мг, 303 мкмоля, регистрационный № CAS: 144072-30-0) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч. Затем к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (85,8 мг, 405 мкмолей), затем ее перемешивали при 80°C в течение 7,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5×3 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:1 до 0:1) и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,20 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,59 (td, J = 7,6, 18,8 Гц, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 564,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[5-[(4-Аминофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]фенил]карбамата (70,0 мг, 124 мкмоля), в ДХМ (2 мл) при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 31,0 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 464,3 $(M+H)^+$.

Этил-N-[4-(аминометил)циклогексил]хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт EK)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексил]метил]карбамат

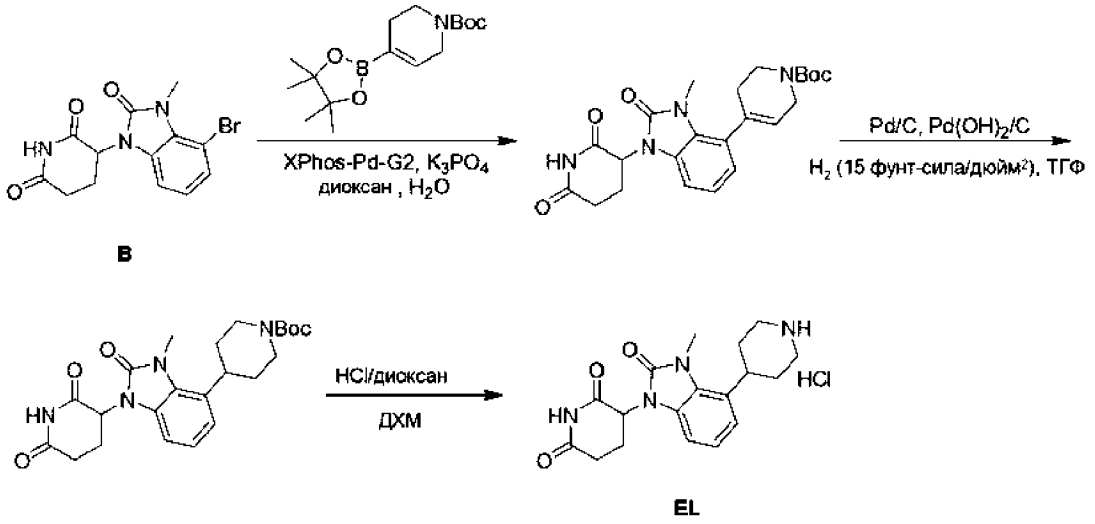
Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновую кислоту (150 мг, 324 мкмоля, промежуточный продукт CI) растворяли в ДМФ (9 мл). Затем добавляли EDCI (93,1 мг, 486 мкмолей), HOBt (65,6 мг, 486 мкмолей) и ДИЭА (209 мг, 1,62 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем добавляли трет-бутил-N-[(4-аминоциклогексил)метил]карбамат (148 мг, 647 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакцию останавливали рассолом (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 30:1 до 1:1) и получали искомое соединение (175 мкмолей, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 673,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Этил-N-[4-(аминометил)циклогексил]хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору трет-бутил-N-[[4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексил]метил]карбамата (50,0 мг, 74,2 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 186 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь

концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 88%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 573,0 $(M+H)^+$.

3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EL)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (9,00 г, 26,6 ммоля, промежуточный продукт B), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (12,3 г, 39,9 ммоля, регистрационный № CAS: 286961-14-6) и XPhos-Pd-G2 (2,09 г, 2,66 ммоля) в диоксане (150 мл) и H_2O (15 мл) добавляли K_3PO_4 (11,3 г, 53,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с насыщенным раствором NH_4Cl (2×50 мл), водой (2×50 мл) и ЭА (2×50 мл) и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме и получали искомое соединение (8,00 г, выход 68%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 441,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол- 4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

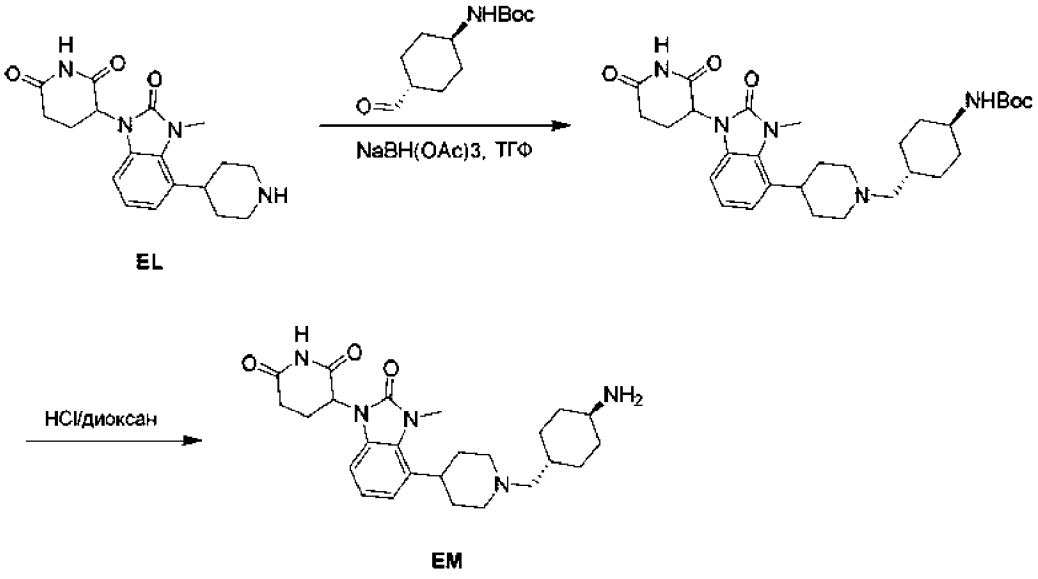
К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8,00 г, 18,2 ммоля) в ДМФ (20 мл) в ТГФ (60 мл) добавляли H_2, Pd/C (1,00 г, 10 мас.%) и

$Pd(OH)_2$ (1,00 г, 3,56 ммоля, 50 мас.%). Смесь дегазировали и 3 раза продували азотом, затем дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,60 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 5,38 (m, 1H), 4,18-3,96 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 287,4 $(387,3)^+$.

Стадия 3 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 226 мкмолей) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (85,0 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 343,3 $(M+H)^+$.

3-[4-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EM)



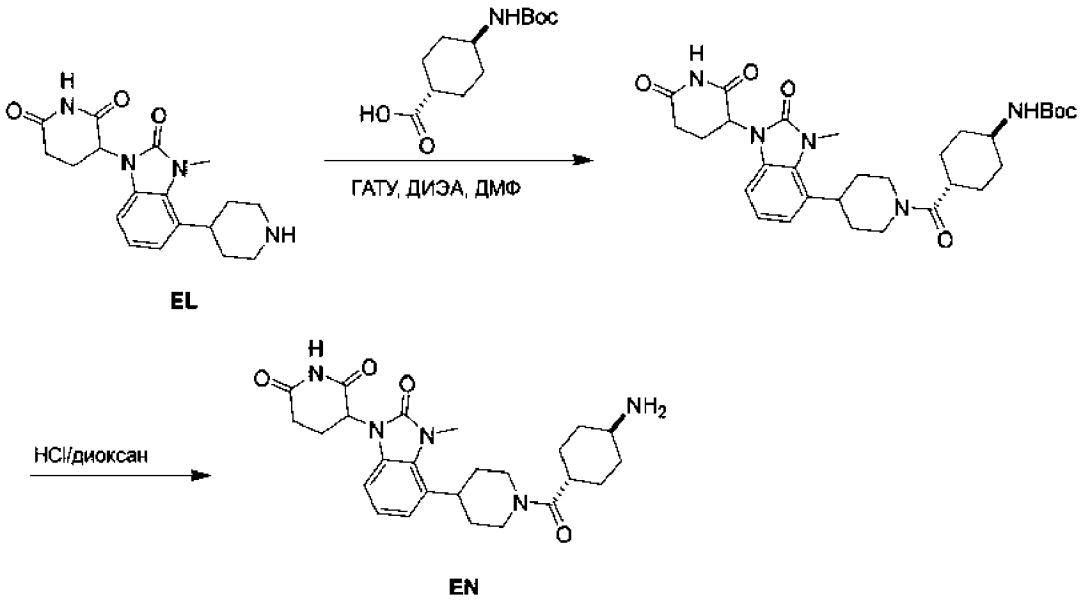
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (75,0 мг, 219 мкмолей, промежуточный продукт EL) в ТГФ (2,0 мл) и ДМФ (0,5 мл) при -10°C добавляли ДИЭА (56,6 мг, 438 мкмолей), AcOH (39,4 мг, 657 мкмолей) и трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (44,8 мг, 197 мкмолей, регистрационный № CAS: 181308-57-6). Жидкую реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при -10°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (139 мг, 657 мкмолей). Смесь перемешивали при -10°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 10-40%, 10 мин) и получали искомое соединение (100 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,09 (s, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,23-3,06 (m, 5H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96-2,01 (m, 1H), 1,85 (s, 4H), 1,78 (d, J = 10,8 Гц, 4H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,19-1,10 (m, 2H), 0,99-0,88 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 554,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (70,0 мг, 126 мкмолей) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 80%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 454,4 $(M+H)^+$.

N-[4-[4-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамат (промежуточный продукт EN)



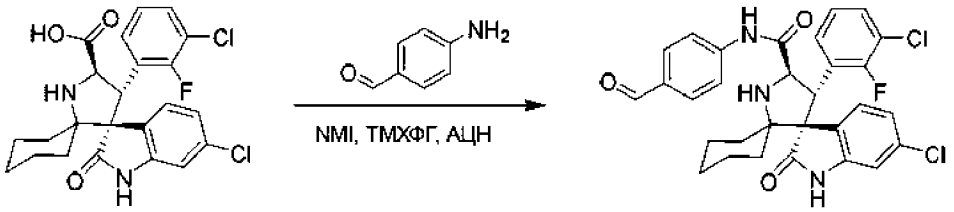
Стадия 1 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (30 мг, 87,62 мкмоля, промежуточный продукт EL), 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (21,3 мг, 87,6 мкмоля) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли ДИЭА (11,3 мг, 87,6 мкмоля) до обеспечения pH = 13 и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем добавляли ГАТУ (39,9 мг, 105 мкмолей) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (30,0 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 568,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - N-[4-[4-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамата (10 мг, 17,6 мкмоля) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (8,00 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 468,2 $(M+H)^+$.

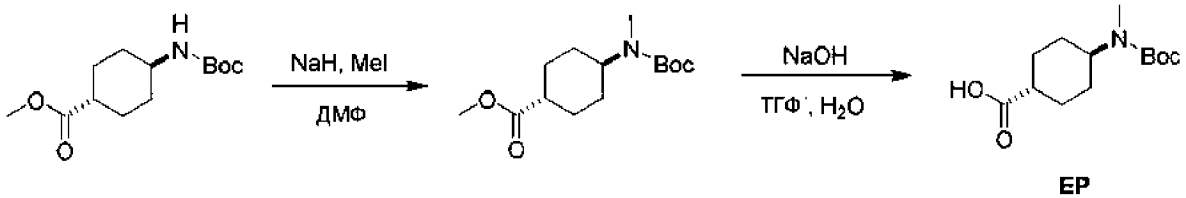
Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-формилфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт EO)



CI EO

К смеси хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (300 мг, 647 мкмолей, промежуточный продукт CI), 4-аминобензальдегида (78,4 мг, 647 мкмолей, регистрационный № CAS: 556-18-3) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфата (218 мг, 777 мкмолей) в АЦН (6 мл) добавляли 1-метилимидазол (186 мг, 2,27 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (365 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,72 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 6H), 1,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 556,4 $(M+H)^+$.

4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт EP)



EP

Стадия 1 - Метил-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоксилат

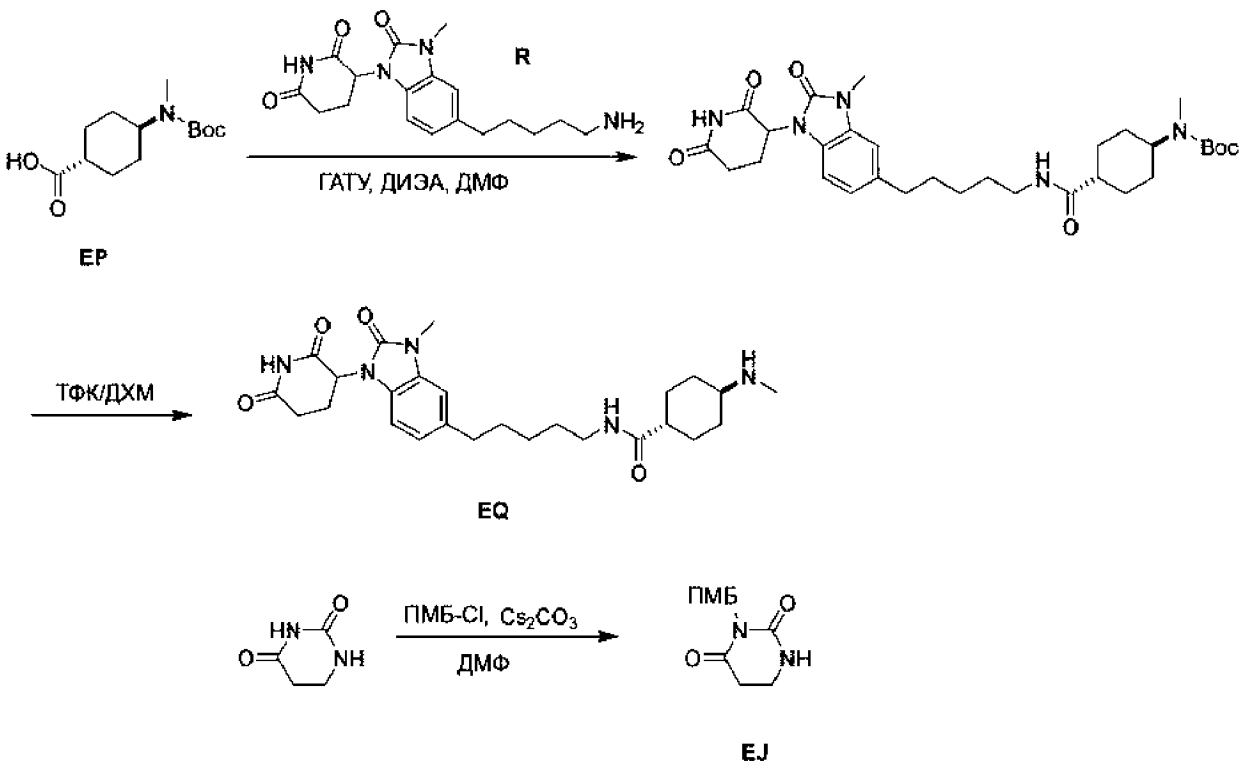
К раствору метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата (200 мг, 777 мкмолей, регистрационный № CAS: 146307-51-9) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли NaH (93,2 мг, 2,33 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали с помощью CH_3I (132

мг, 932 мкмоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1) и получали искомое соединение (100 мг, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,82-3,68 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,44-1,35 (m, 9H).

Стадия 2 - 4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоксилата (180 мг, 663 мкмоля) в ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (53,1 мг, 1,33 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения растворитель выпаривали и остаток переносили в воду и подкисляли 1 н. раствором HCl, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (150 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 202,1 $(M+H-56)^+$.

N-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-4-(метиламино)циклогексанкарбоксамид (промежуточный продукт EQ)



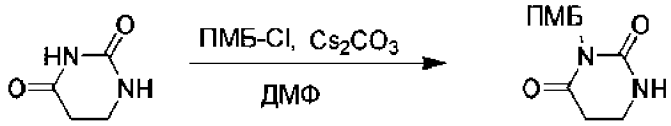
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]циклогексил]-N-метилкарбамат

К раствору 4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоновой кислоты (100 мг, 388 мкмолей, промежуточный продукт EP) 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (133 мг, 388 мкмолей, промежуточный продукт R) в ДМФ (1 мл) добавляли ГАТУ (192 мг, 505 мкмолей) и ДИЭА (150 мг, 1,17 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,68 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,89-6,71 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,75-3,47 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 3H), 3,01 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 1,73 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,42 (s, 4H), 1,40 (s, 12H), 1,32-1,17 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 584,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - N-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-4-(метиламино)циклогексанкарбоксамид

К смеси трет-бутил-N-[4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]циклогексил]-N-метилкарбамата (40,0 мг, 68,5 мкмоля) в ДХМ (1 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (33,0 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 484,3 $(M+H)^+$.

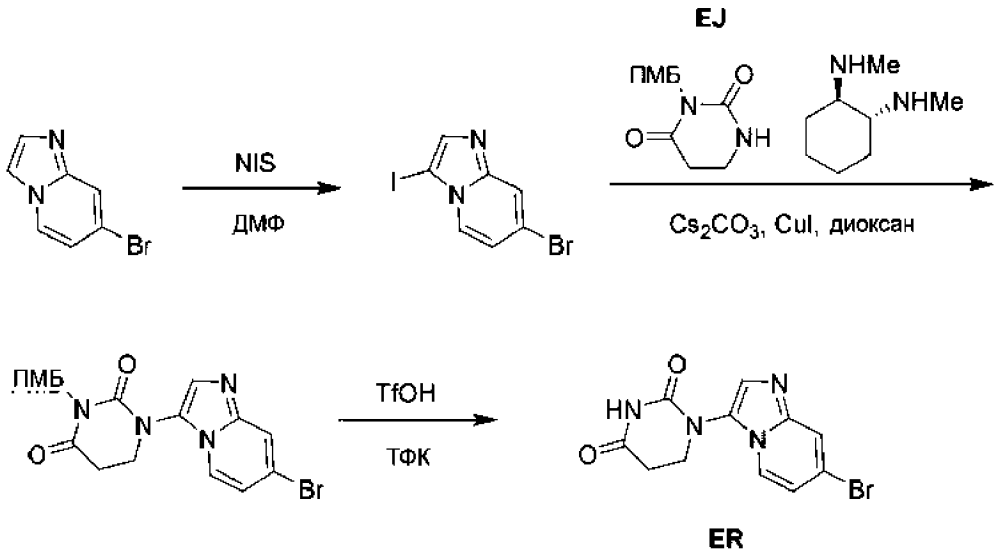
3-[(4-Метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт EJ)



EJ

К раствору гексагидропиримидин-2,4-диона (3,0 г, 26,3 ммоля, регистрационный № CAS: 504-07-4) в ДМФ (60 мл) при 25°C добавляли Cs_2CO_3 (17,1 г, 52,6 ммоля), затем к смеси при 25°C по каплям медленно добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (3,71 г, 23,6 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ЭА (30 мл×2). Фильтрат выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (100 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт суспендировали в ЭА/ПЭ (1/1, 80 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре сушили и получали искомое соединение (2,80 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,30 (m, 2H), 6,90-6,62 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (dt, J = 2,4, 6,8 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 6,8 Гц, 2H).

1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт ER)



Стадия 1 - 7-Бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин

К раствору 7-бромимидазо[1,2-a]пиридина (9,50 г, 48,2 ммоля, регистрационный № CAS: 808744-34-5) в ДМФ (150 мл) при 25°C добавляли NIS (N-йодсукцинимид, 13,0 г, 57,8 ммоля). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь выливали в 400 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл×2). Органический слой промывали водой (200 мл) и насыщенным рассолом (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (колонка: 120 г, элюент: 0~5% этилацетата/петролейный эфир, элюирование в градиентном режиме при 150 мл/мин) и получали искомое соединение (11,6 г, выход 74%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 7,3 Гц, 1H).

Стадия 2 - 1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион

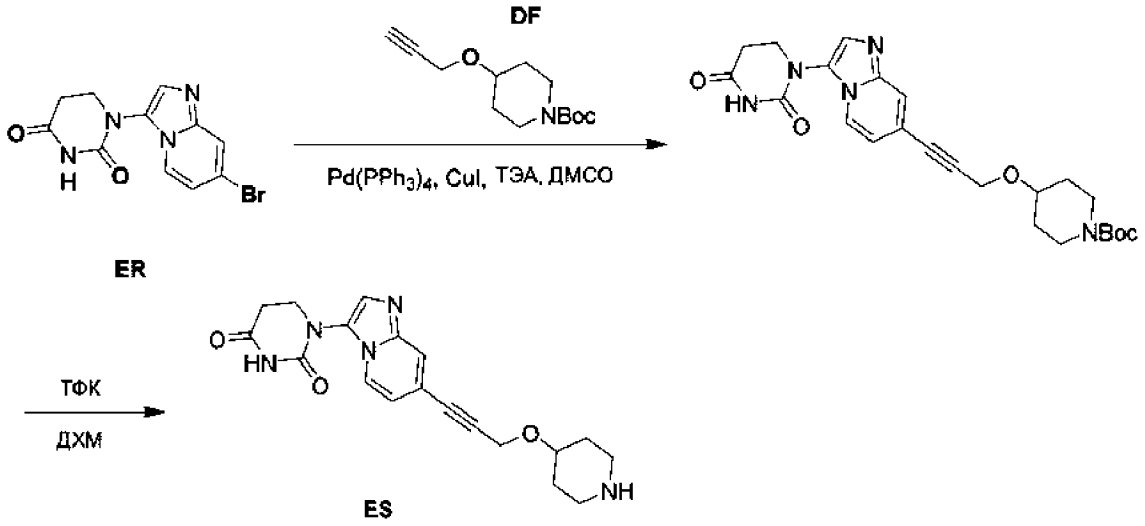
К раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (4 г, 17,08 ммоля, промежуточный продукт EJ), 7-бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридина (6,62 г, 20,49 ммоля) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли Cs_2CO_3 (11,1 г, 34,1 ммоля), CuI (650 мг, 3,42 ммоля) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (485 мг, 3,42 ммоля, регистрационный № CAS: 68737-65-5). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После

завершения реакционную смесь выливали в 200 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и насыщенным рассолом (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали и получали а неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) и получали искомое соединение (2,00 г, выход 27%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3 - 1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион

Раствор 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2,30 г, 5,36 ммоля) в TfOH (1,5 мл) перемешивали при 65°C в течение 4 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток, затем значение pH остатка при 0°C доводили до равного 6-7 с помощью ТЭА. Затем смесь концентрировали и получали остаток. Остаток суспендировали в EtOAc (30 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем суспензию фильтровали и осадок на фильтре концентрировали и получали искомое соединение (1,55 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 3,81 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,4 Гц, 2H).

1-[7-[3-(4-Пиперидилокси)проп-1-инил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт ES)



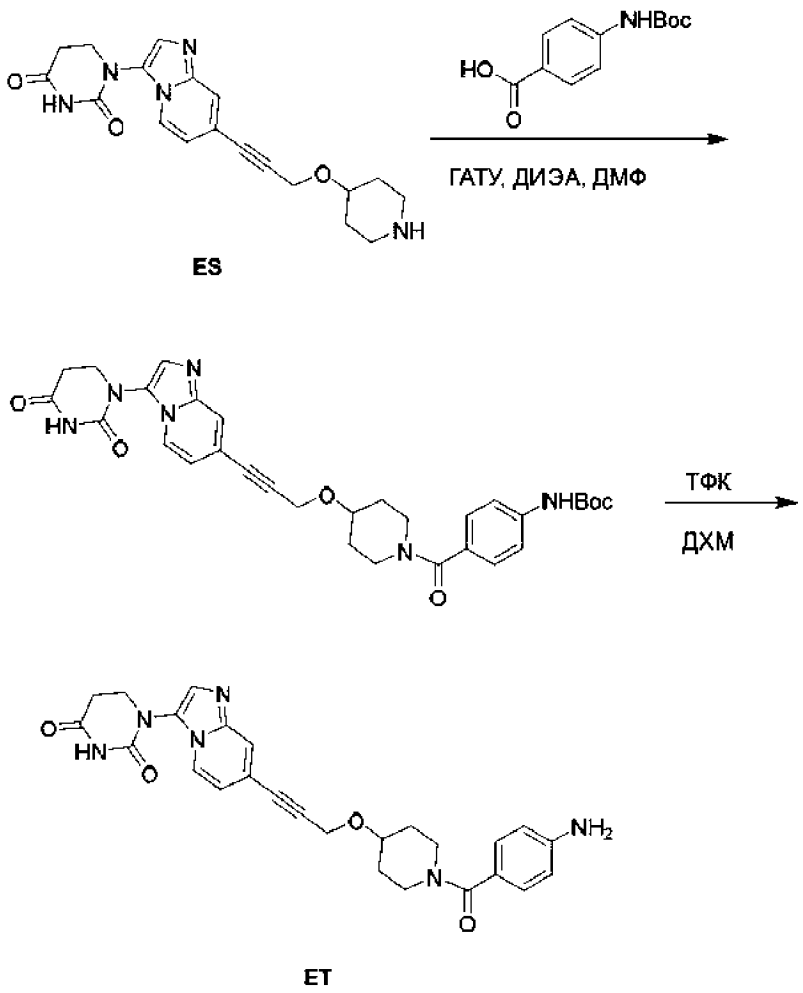
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (500 мг, 1,62 ммоля, промежуточный продукт ER), трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (580 мг, 2,43 ммоля, промежуточный продукт DF), CuI (30,8 мг, 161 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (186 мг, 161 мкмоль) в ДМСО (5 мл) добавляли ТЭА (1,59 г, 15,7 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×5). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью ПЭ:ЭА = от 1:1 до 0:1) и затем дважды растирали с EtOAc (20 мл) и получали искомое соединение (500 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,06 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,40 (m, 11H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 468,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-[3-(4-Пиперидилокси)проп-1-инил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 427 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (616 мг, 5,40 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (200 мг, выход 87%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 368,0 $(M+H)^+$.

1-[7-[3-[[1-(4-Аминобензоил)-4-пиперидил]окси]проп-1-инил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт ET)



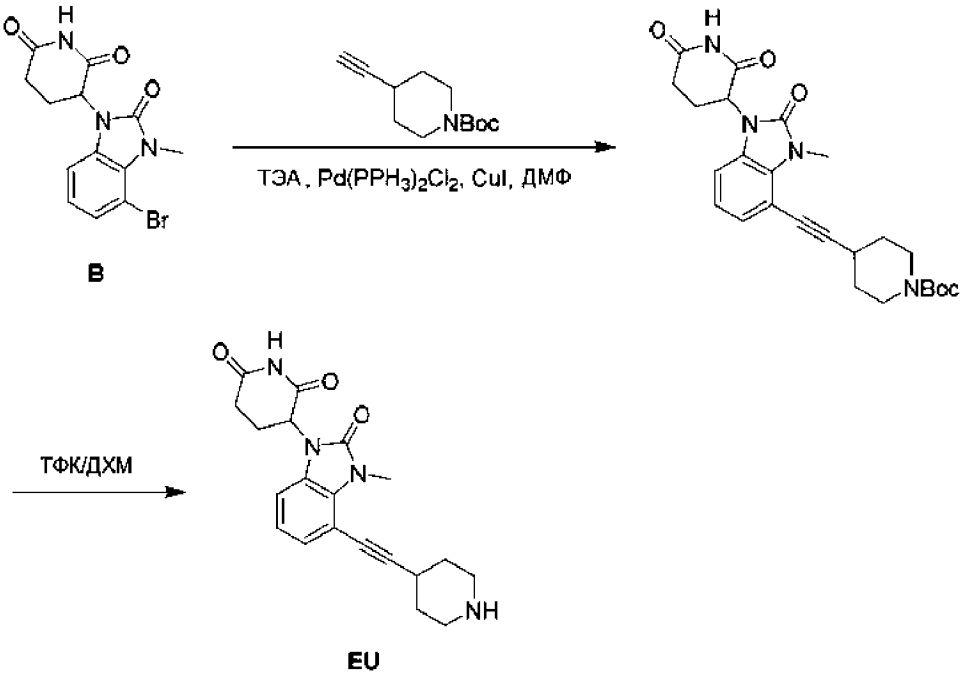
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамат

К смеси 1-[7-[3-(4-пиперидилокси)проп-1-инил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (200 мг, 415 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт ES), 4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (118 мг, 498 мкмолей, регистрационный № CAS: 66493-39-8) и ДИЭА (268 мг, 2,08 ммоля) в ДМФ (2 мл) добавляли ГАТУ (205 мг, 540 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (125 мг, выход 50%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06-7,64 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,1-3,4 (m, 7H), 2,84 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,49 (m, 11H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 587,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-[3-[[1-(4-Аминобензоил)-4-пиперидил]окси]проп-1-инил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамата (92,0 мг, 156 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (308 мг, 2,70 ммоля). Смесь перемешивали 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (94,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 487,1 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EU)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

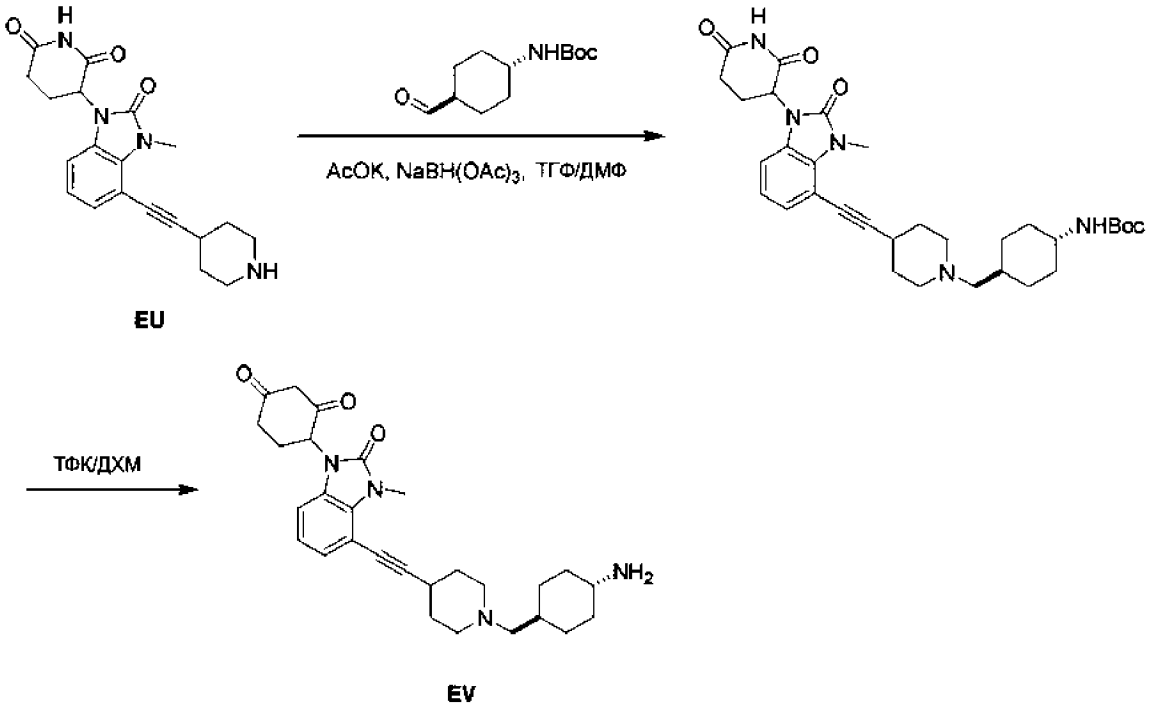
К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоля, промежуточный продукт B) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (2,23 г, 10,6 ммоля, регистрационный № CAS: 287192-97-6) в АЦН (30 мл) добавляли ТЭА (4,49 г, 44,4 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (622 мг, 887 мкмолей) и CuI (84,5 мг, 444 мкмоля). Смесь дегазировали и трижды продували с помощью N_2, затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и

получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:этилацетат = от 1:0 до 2:1) и получали искомое соединение (1,97 г, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 411,0 $(M+H-55)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,07 ммоля) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (514 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 367,0 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

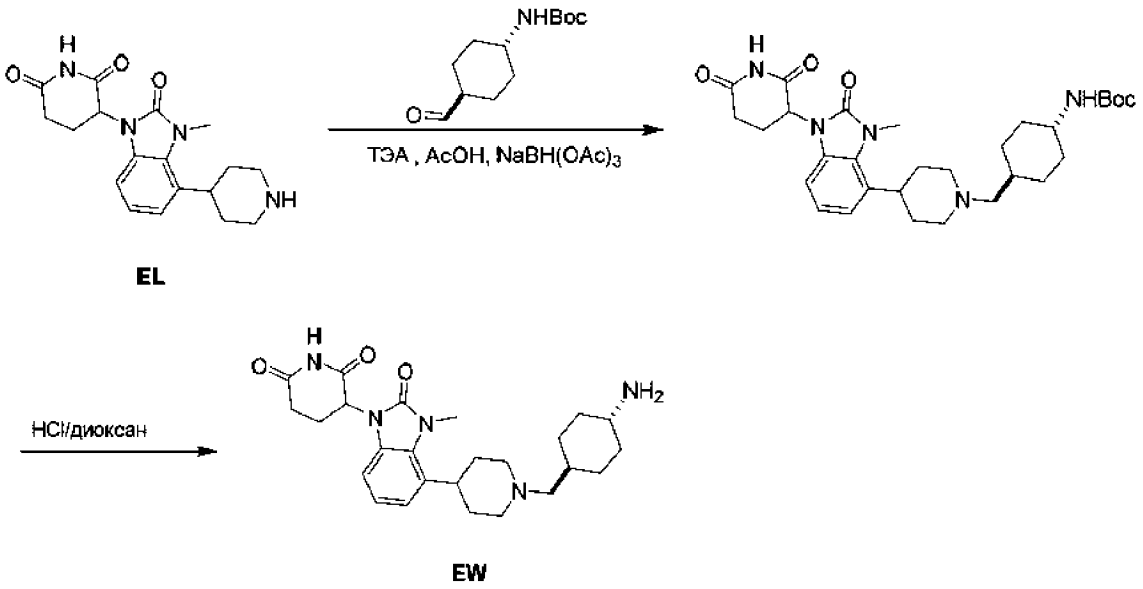
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (510 мг, 1,06 ммоля, соль с ТФК, промежуточный продукт EU) в ТГФ (6 мл) и ДМФ (2 мл) добавляли AcOK (1,04 г, 10,6 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли

трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (289 мг, 1,27 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. В заключение к смеси при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (270 мг, 1,27 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью КХ (колоночная хроматография) с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (347 мг, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,13 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04-6,90 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 18,0 Гц, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,61 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,44-3,26 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,30-1,08 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 578,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (100 мг, 173 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (102 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]дион (промежуточный продукт EW)



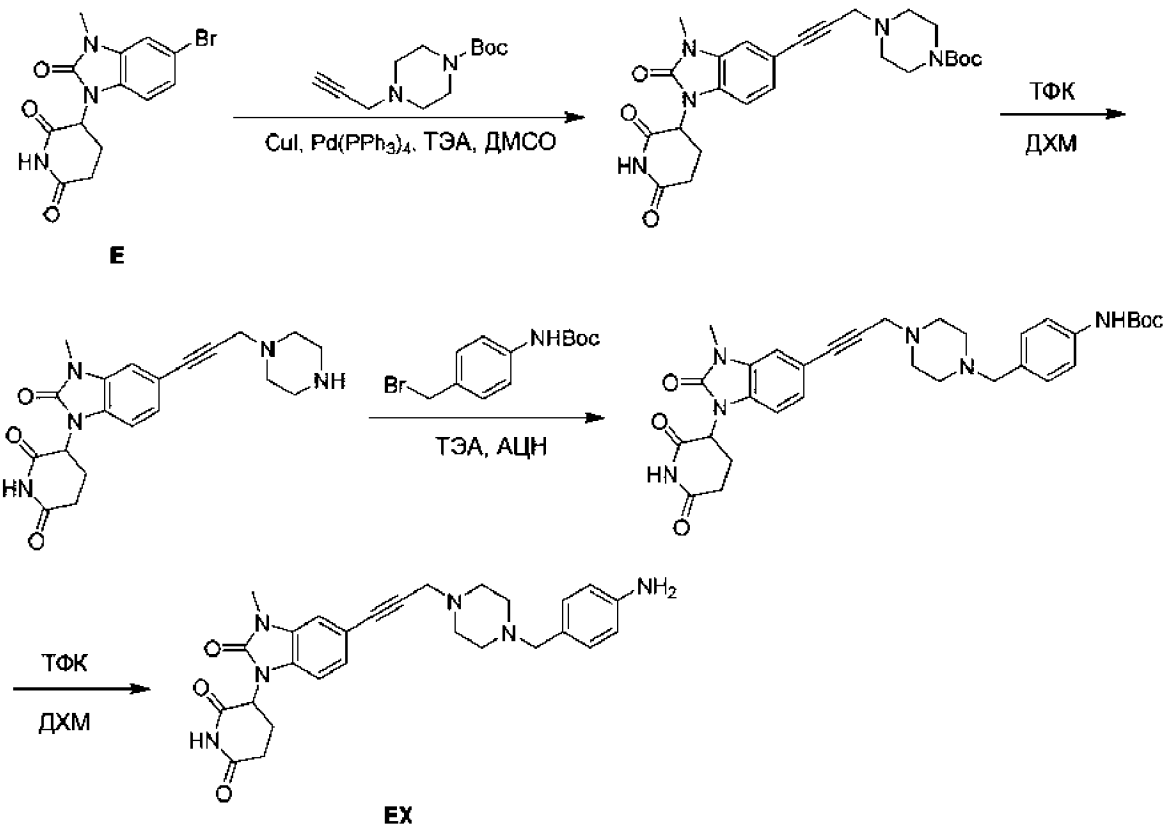
Стадия 1 - (3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилен]индолин-2-он

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 876 мкмолей, промежуточный продукт EL) в ТГФ (3 мл) добавляли ТЭА (88,6 мг, 876 мкмолей) до обеспечения pH = 8-9, затем добавляли AcOH (52,6 мг, 876 мкмолей) до обеспечения pH = 5-7. Затем добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (199 мг, 876 мкмолей, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В заключение добавляли $NaBH(OAc)_3$ (278 мг, 1,31 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (135 мг, выход 26%). ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 554,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]дион

К смеси трет-бутил-трет-бутил-N-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -4-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (135 мг, 243 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (135 мг, выход 100%). ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 454,4 $(M+H)^+$.

3-[5-[3-[4-[(4-Аминофенил)метил]пиперазин-1-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EX)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилата (994 мг, 4,44 ммоля, регистрационный № CAS: 199538-99-3), CuI (56,3 мг, 295 мкмолей), ТЭА (2,91 г, 28,74 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (341 мг, 295 мкмолей) в ДМСО (12 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 0:1) и получали искомое соединение (1,20 г, выход 67%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,73-7,59 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,48 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,42-2,22 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,04 ммоля) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (0,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (390 мг, выход 90%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 382,0 $(M+H)^+$.

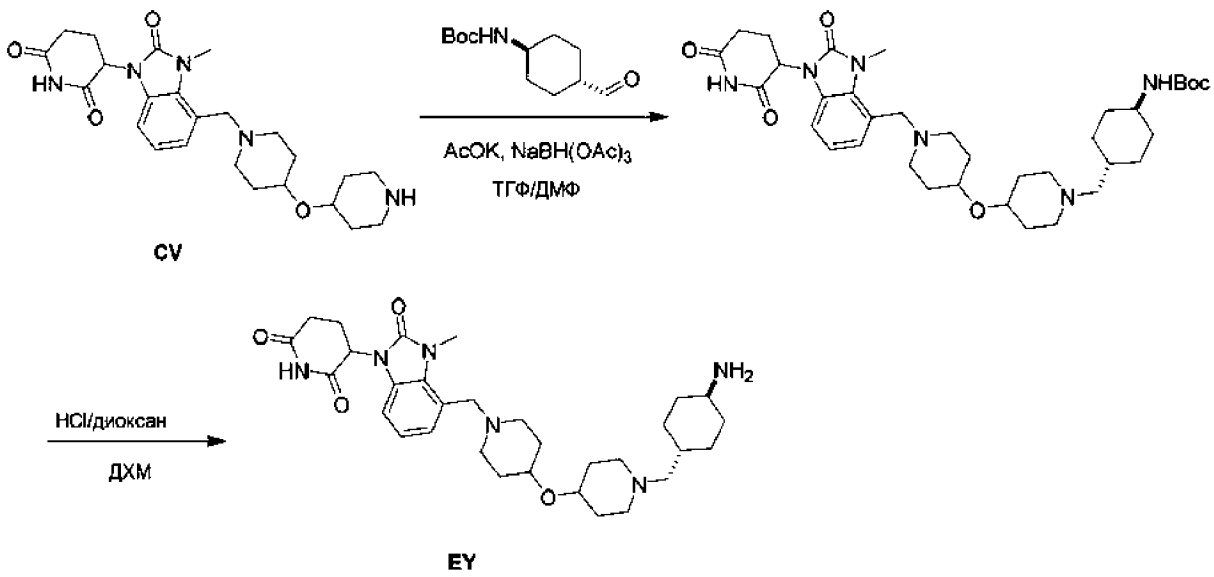
Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]карбамат

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 576 мкмолей), трет-бутил-N-[4-(бромметил)фенил]карбамата (198 мг, 692 мкмоля) в АЦН (2 мл) добавляли ТЭА (175 мг, 1,73 ммоля). Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (120 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 3H), 3,38-3,30 (m, 6H), 2,75-2,62 (m, 7H), 1,48 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 587,5 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 3-[5-[3-[4-[(4-Аминофенил)метил]пиперазин-1-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5- ил]проп-2-инил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]карбамата (100 мг, 170 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (0,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток, искомое соединение (80 мг, выход 83%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 487,4 $(M+H)^+$.

3-[4-[[4-[[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EY)



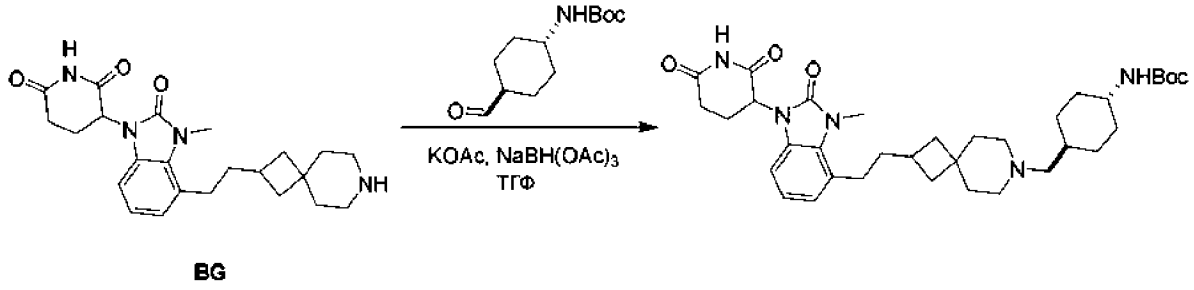
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (250 мг, 549 мкмолей, промежуточный продукт CV) в ТГФ (12 мл) и ДМФ (4 мл) добавляли AcOK (323 мг, 3,29 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (150 мг, 659 мкмолей, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. В заключение к смеси при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (349 мг, 1,65 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,5% HCl) и получали искомое соединение (267 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,65 (t, J = 3,6 Гц, 5H), 3,45 (dd, J = 10,0, 12,0 Гц, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 7H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 9H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,42-1,27 (m, 3H), 1,04 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 667,3 $(M+H)^+$.

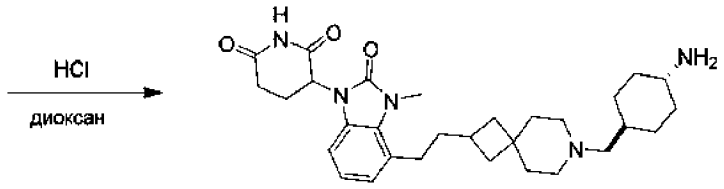
Стадия 2 - 3-[4-[[4-[[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (200 мг, 300 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (180 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 567,4 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EZ)



BG



EZ

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамат

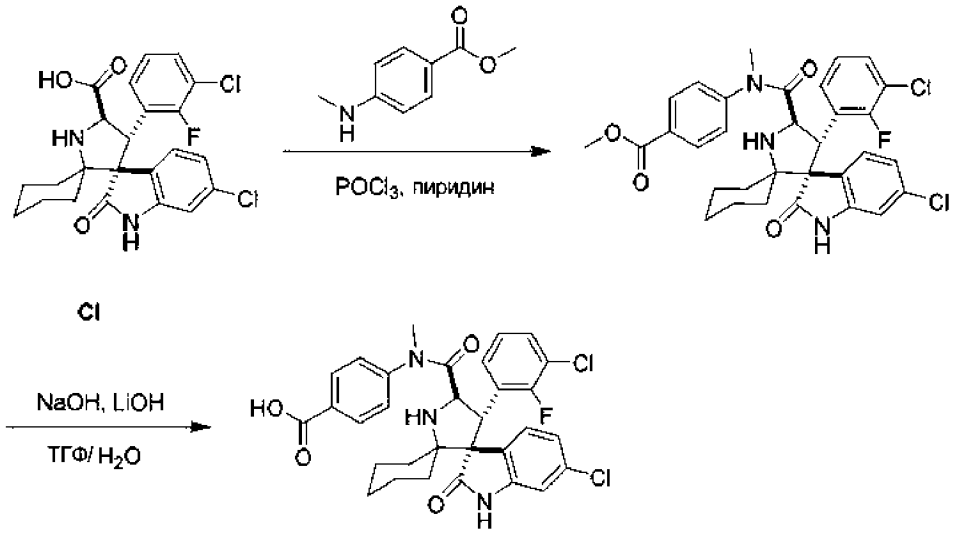
К раствору 3-[4-[2-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (80,0 мг, 195 мкмолей, промежуточный продукт BG) в ТГФ (2,0 мл) добавляли KOAc (115 мг, 1,17 ммоля), перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (53,2 мг, 233 мкмоля, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (61,9 мг, 292 мкмоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали и получали искомое соединение (120 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 622,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамата (80,0 мг, 129 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (67,0 мг, выход 93%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 522,5 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]бензойная кислота (промежуточный продукт FA)



FA

Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]бензоат

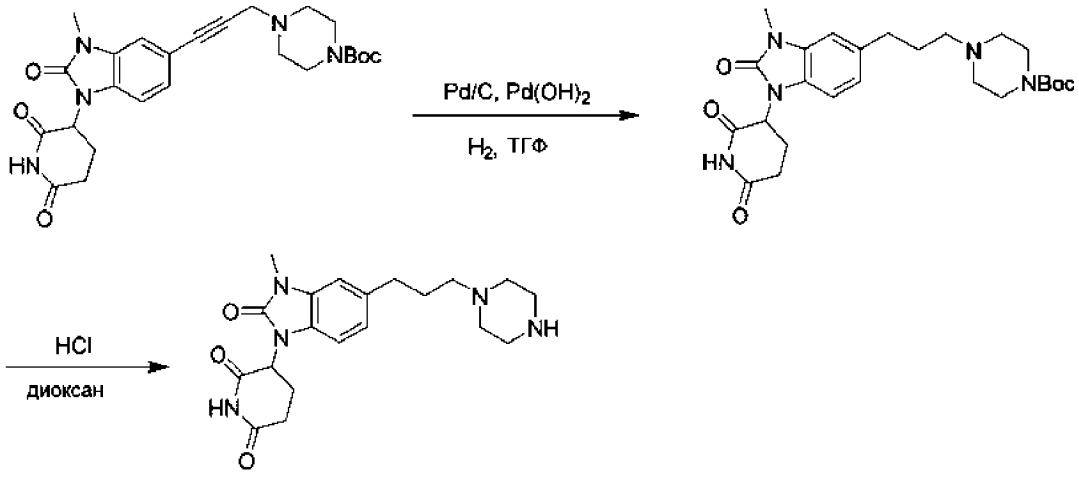
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (150 мг, 323 мкмоля, промежуточный продукт CI) и метил-4-(метиламино)бензоата (106 мг, 647 мкмолей) в пиридине (2,0 мл) при 25°C добавляли $POCl_3$ (148 мг, 971 мкмоль). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения добавляли 5,0 мл MeOH и перемешивали в течение 10 мин, затем реакционную смесь

концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (160 мг, выход 63%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 610,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]бензойная кислота

Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]бензоат (85,0 мг, 139 мкмолей) растворяли в MeOH (0,4 мл); затем добавляли $LiOH·H_2O$ (35,0 мг, 835 мкмолей), NaOH (33,4 мг, 835 мкмолей) в ТГФ (0,4 мл) и H_2O (0,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: ТФК) и получали искомое соединение (45,0 мг, выход 58%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 596,3 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FB)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-карбоксилат

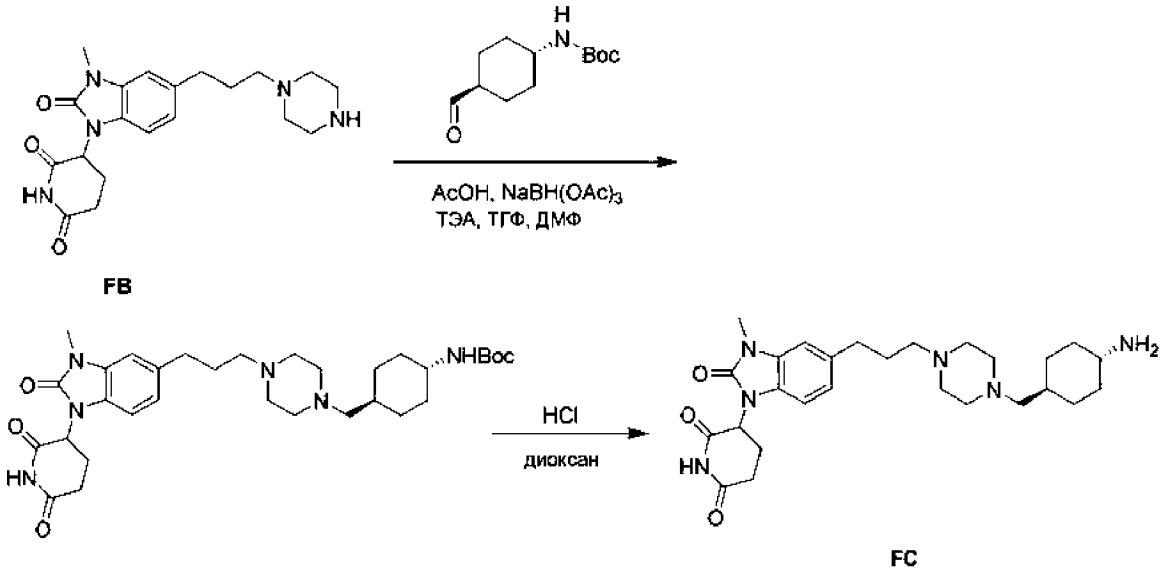
К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилата (760 мг, 1,58 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта EX) и ТГФ (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (200 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (200 мг, 20 мас.%). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (500 мг, выход 45%,) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,39-2,30 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,44 (m, 10H), 1,00-0,88 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 617 мкмолей) в ДХМ (3,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (350 мг выход 100%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,4 $(M+H)^+$.

3-[5-[3-[4-(4-Аминоциклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FC)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-ил]метил]циклогексил]карбамат

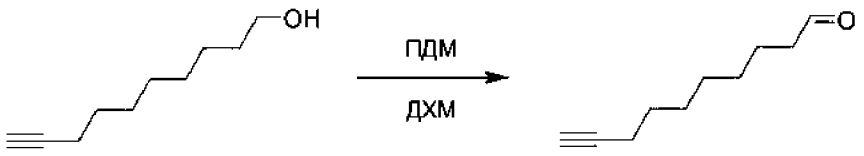
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (280 мг, 663 мкмоля, соль с HCl, промежуточный

продукт FB) в ТГФ (2,5 мл) и ДМФ (2,5 мл) добавляли ТЭА (67,1 мг, 663 мкмоля, 92,4 мкл) до обеспечения pH= 8-9. Затем при 0°C добавляли AcOH (39,8 мг, 663 мкмоля, 37,9 мкл) до обеспечения pH = 5-7. Затем при перемешивании при 0°C в течение 1 ч добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (150 мг, 663 мкмоля, регистрационный № CAS: 181308-56-5), добавляли затем $NaBH(OAc)_3$ (210 мг, 995 мкмолей). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (180 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55-3,75 (m, 6H), 3,55-3,38 (m, 2H), 3,23-2,82 (m, 7H), 2,78-2,58 (m, 5H), 2,07-1,86 (m, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 9H), 1,24-1,05 (m, 2H), 1,02-0,84 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 597,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[3-[4-(4-Аминоциклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-ил]метил]циклогексил]карбамата (80,0 мг, 134 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (75,0 мг выход 100%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 497,3 $(M+H)^+$.

Дец-9-иналь (промежуточный продукт FD)

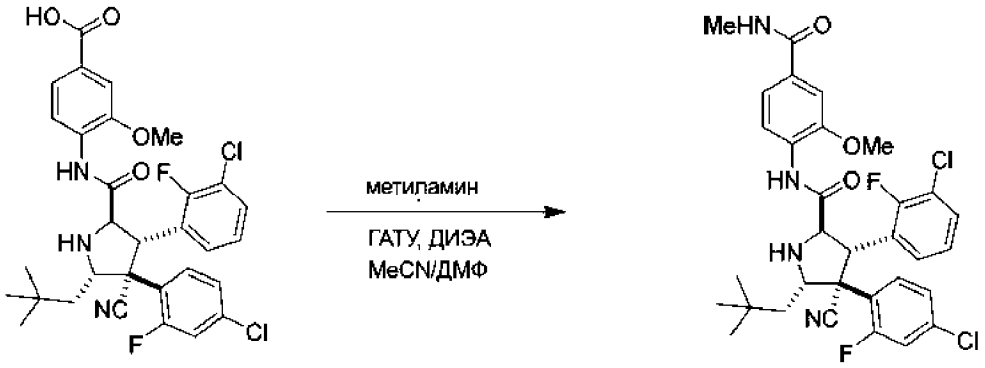


FD

К раствору дец-9-ин-1-ола (500 мг, 3,24 ммоля, регистрационный № CAS: 17643-36-6) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли ПДМ (1,65 г, 3,89 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором тиосульфат натрия (20 мл) и

органический слой отделяли. Затем органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×10 мл), промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (490 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,78 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,95 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 6H).

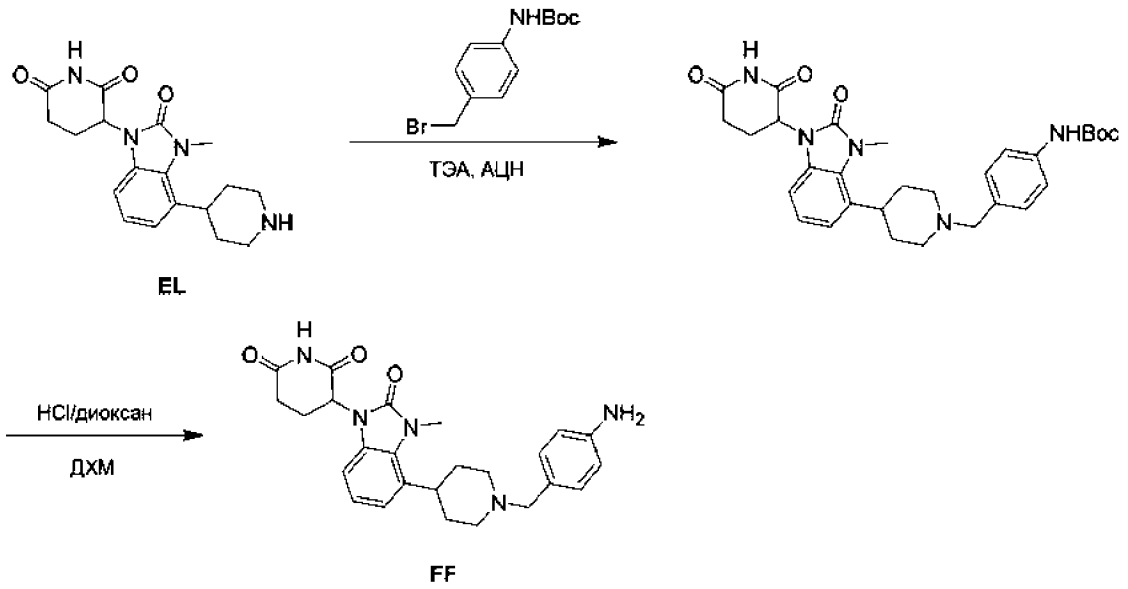
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано- 5-(2,2-диметилпропил)-N-[2-метокси-4-(метилкарбамоил)фенил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт FE)



AN **FE**

К раствору 4-[[3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойной кислоты (40,0 мг, 64,8 мкмоля, промежуточный продукт AN) в MeCN (2 мл) добавляли $MeNH_2$ (10,0 мг, 148 мкмолей, 2,28 экв. HCl), ГАТУ (25,0 мг, 65,7 мкмоля), ДМФ (0,4 мл) и ДИЭА (37,1 мг, 287 мкмолей). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток в течение 5 мин растирали со смесью петролейный эфир/MeOH состава 20:1 и получали искомое соединение (31,0 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 629,3 $(M+H)^+$.

3-[4-[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин -2,6-дион (промежуточный продукт FF)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамат

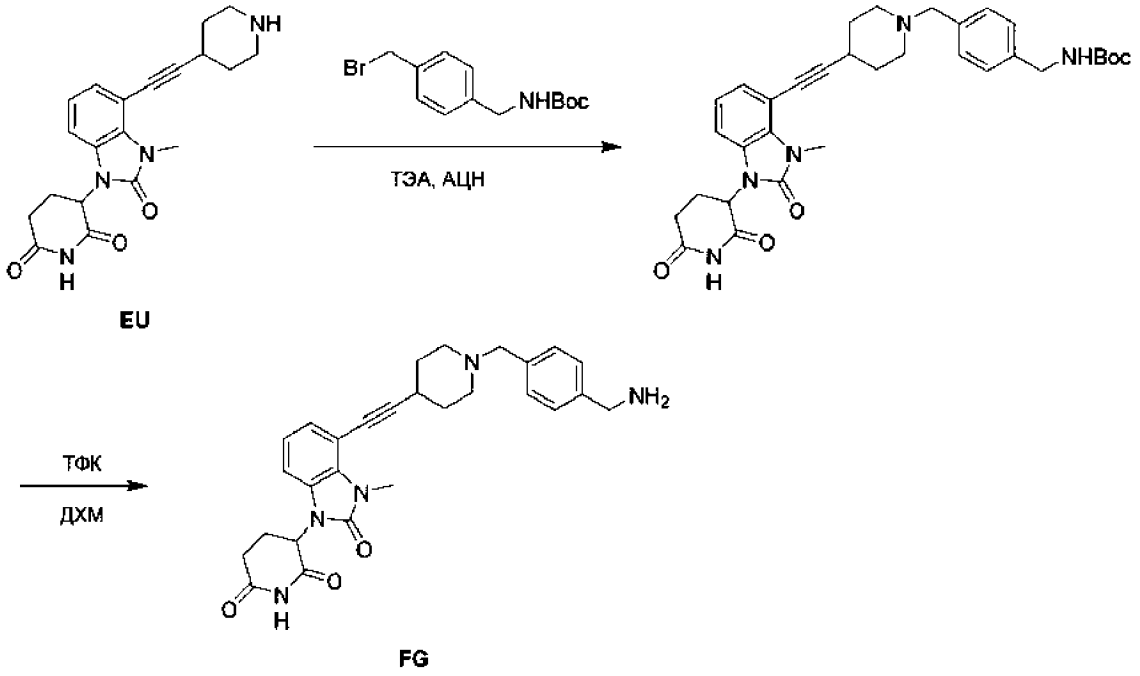
К смеси трет-бутил-3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 876 мкмолей, промежуточный продукт EL) и трет-бутил-N-[4-(бромметил)фенил]карбамата (250 мг, 876 мкмолей регистрационный № CAS: 239074-27-2) в АЦН (2 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли ТЭА (88,6 мг, 876 мкмолей). Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: ТФК) и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,67-9,53 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,22-3,10 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,11-1,87 (m, 5H), 1,29 (t, J = 7,2 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 548,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин -2,6-дион

К смеси трет-бутил-трет-бутил-N-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамата (70,0 мг, 128 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин.

После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 88%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 448,2 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-[1-[[4-(Аминометил)фенил]метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FG)



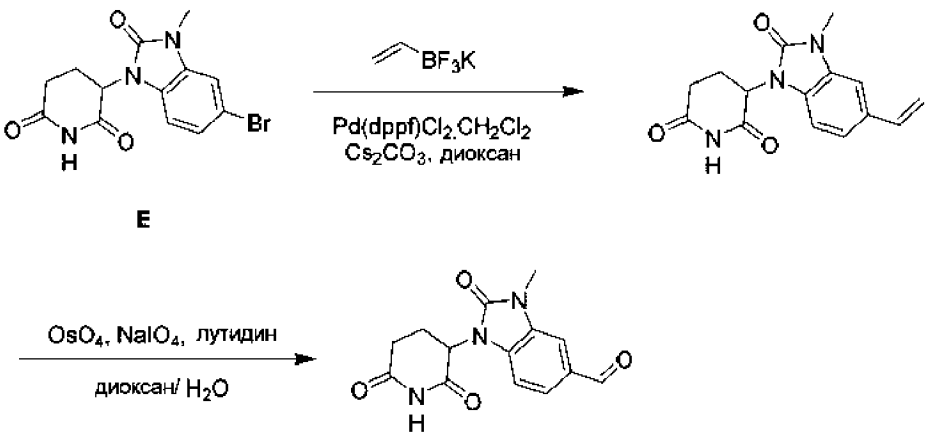
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]фенил]метил]карбамат

К смеси 3-[3-метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (510 мг, 1,39 ммоля, промежуточный продукт EU) и трет-бутил-N-[[4-(бромметил)фенил]метил]карбамата (836 мг, 2,78 ммоля, регистрационный № CAS: 187283-17-6) в АЦН (5 мл) добавляли ТЭА (422 мг, 4,18 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью КХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (254 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16-11,07 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,16 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44-3,25 (m, 3H), 3,15 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,20 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 586,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-[1-[[4-(Аминометил)фенил]метил]-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]фенил]метил]карбамата (180 мг, 307 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (701 мг, 6,15 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (184 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,3 $(M+H)^+$.

1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид (промежуточный продукт FH)



E

FH

Стадия 1 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

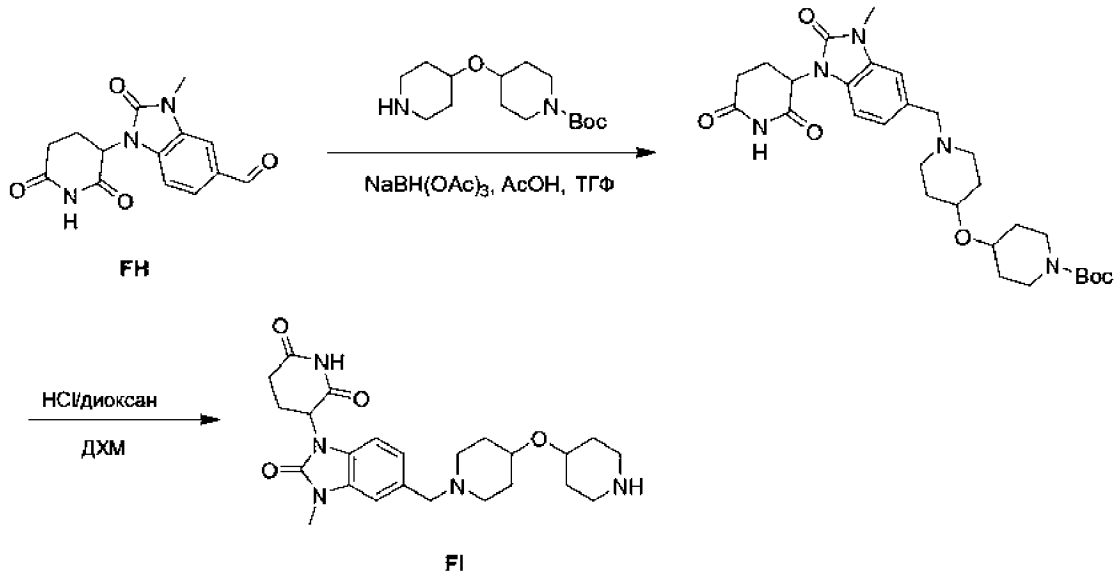
Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 5,91 ммоля, промежуточный продукт E), трифтор(винил)бората калия (2,38 г, 17,74 ммоля, регистрационный № CAS: 13682-77-4), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (483 мг, 591 мкмоль), Cs_2CO_3 (5,78 г, 17,7 ммоля) в диоксане (30 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали раствором тиосульфата натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение

(1,00 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 286,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид

Смесь 3-(3-метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 3,51 ммоля), OsO_4 (26,7 мг, 105 мкмолей), $NaIO_4$ (3,00 г, 14,0 ммоля) и 2,6-лутидина (751 мг, 7,01 ммоля) в смеси растворителей, содержащей диоксан (10 мл) и H_2O (10 мл), перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (30 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт при 25°C в течение 10 мин растирали с $Na_2S_2O_3$ (25 мл) и получали искомое соединение (320 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,48 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).

3-[3-Метил-2-оксо-5-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FI)



FH

FI

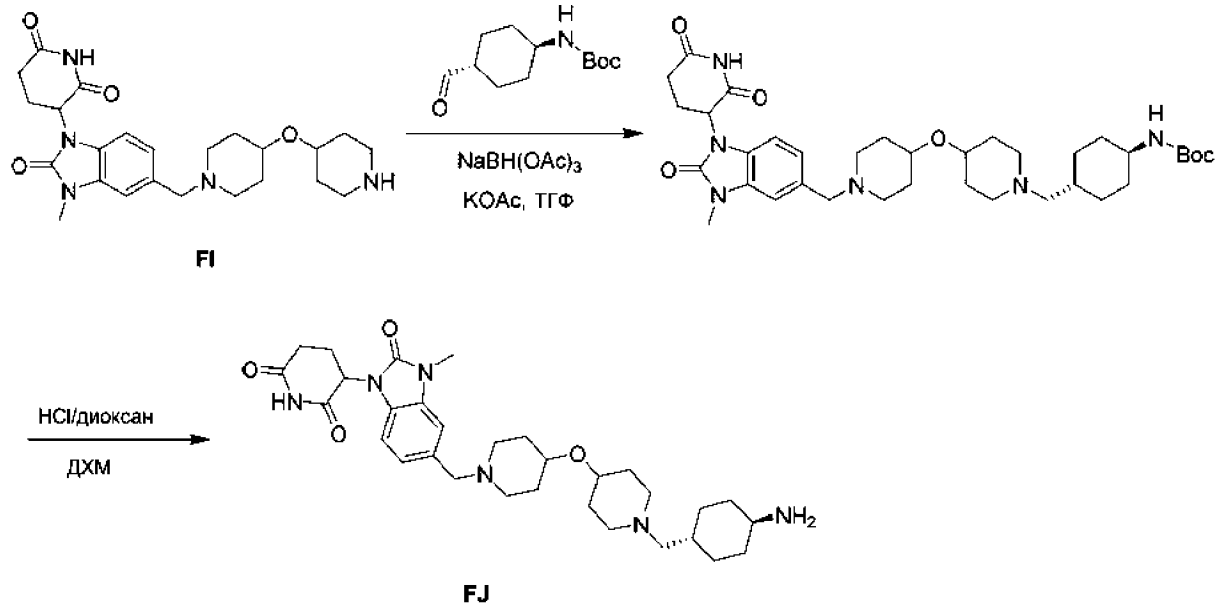
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-4-(4-пиперидилокси)пиперидин-1-карбоксилат (348 мг, 1,23 ммоля, регистрационный № CAS: 845305-83-1) растворяли в ТГФ (5 мл) и ДМФ (5 мл). Затем к реакционной смеси при 25°C в течение 0,5 ч добавляли AcOH (2 мл) до обеспечения pH = 5-6. Затем к смеси при 0°C добавляли 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид (320 мг, 1,11 ммоля, промежуточный продукт FH) и $NaBH(OAc)_3$ (472 мг, 2,23 ммоля) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (189 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,36-9,08 (m, 1H), 7,32 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 4,4, 11,6 Гц, 2H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,28-3,16 (m, 3H), 3,16-2,84 (m, 7H), 2,84-2,58 (m, 3H), 2,16-1,96 (m, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 10H), 1,36-1,20 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 556,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (189 мг, 340 мкмолей) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 850 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток и получали искомое соединение (167 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 456,5 $(M+H)^+$.

3-[5-[[4-[[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FJ)



FI

FJ

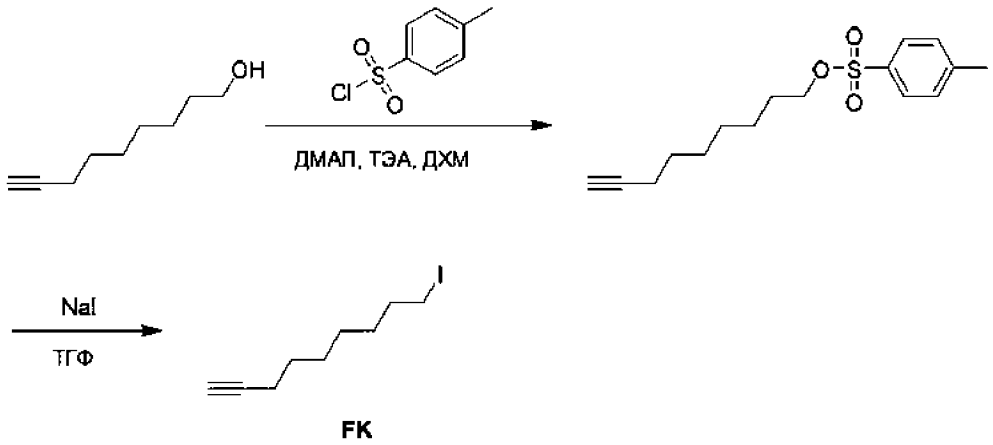
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

3-[3-Метил-2-оксо-5-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (167 мг, 339 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт FI) растворяли в ТГФ (8 мл). Затем к раствору добавляли KOAc (333 мг, 3,39 ммоля) до обеспечения pH = 5-6, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем при 25°C в течение 0,5 ч добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (77,2 мг, 339 мкмолей) и $NaBH(OAc)_3$ (216 мг, 1,02 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,5% МК) и получали искомое соединение (75,0 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 5,42 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,32-3,17 (m, 4H), 3,12-2,60 (m, 9H), 2,26 (dd, J = 4,8, 6,0 Гц, 1H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,96-1,72 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,00 (m, 5H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 667,6 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[[4-[[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (75,0 мг, 112 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 28 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (67,0 мг, 111 мкмолей, выход 99%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 567,6 $(M+H)^+$.

9-Йоднон-1-ин (промежуточный продукт FK)



FK

Стадия 1 - Нон-8-инил-4-метилбензолсульфонат

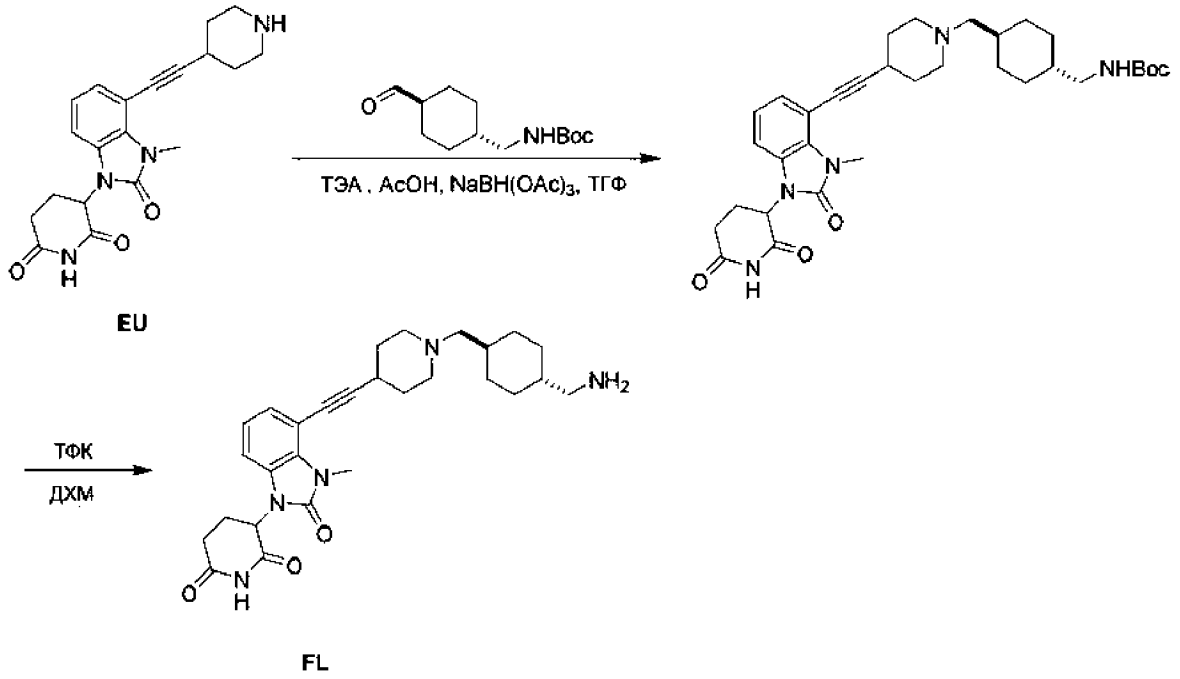
К раствору нон-8-ин-1-ола (1,00 г, 7,13 ммоля, регистрационный № CAS: 10160-28-8) в ДХМ (10 мл) добавляли ДМАП (87,1 мг, 713 мкмолей), ТЭА (2,16 г, 21,3 ммоля) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (1,63 г, 8,56 ммоля, регистрационный № CAS: 98-59-9). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,00 г, 6,79 ммоля, выход 95%) в виде коричневого масла.

Стадия 2 - 9-Йоднон-1-ин

К раствору нон-8-инил-4-метилбензолсульфоната (1,00 г, 3,40 ммоля) в ТГФ (15 мл) добавляли NaI (610 мг, 4,08 ммоля, регистрационный № CAS: 7681-82-5). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 99:1) и получали искомое соединение (700 мг, 2,80 ммоля, выход 82%) в виде

бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 3,22-3,15 (m, 1H), 3,19 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,94 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H).

3-[4-[2-[1-[[4-(Аминометил)циклогексил]метил]-4-пиперидил]винил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FL)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]винил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]метил]карбамат

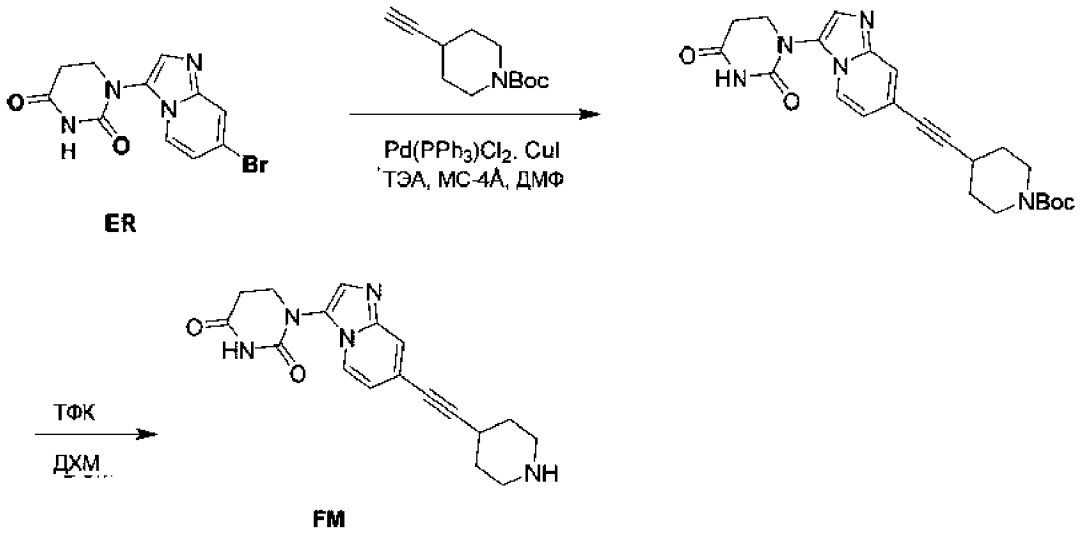
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (473 мг, 1,29 ммоля, соль с ТФК, промежуточный продукт EU) в ДМФ (3 мл) и ТГФ (9 мл) добавляли AcOK (1,27 г, 12,9 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-[(4-формилциклогексил)метил]карбамат (467 мг, 1,94 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. В заключение к смеси при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,37 г, 6,45 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью КХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (473 мг, выход 59%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,23 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,83 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 6,75 (d, J =

8,0 Гц, 2H), 5,73 (dd, J = 10,0, 11,2 Гц, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,61-2,46 (m, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,02-1,66 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 594,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-[1-[[4-(Аминометил)циклогексил]метил]-4-пиперидил]винил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[[4-[[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]винил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]метил]карбамата (201 мг, 338 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (617 мг, 5,41 ммоля) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (205 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

1-[7-[2-(4-Пиперидил)этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт FM)



Стадия 1 -трет-Бутил-4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

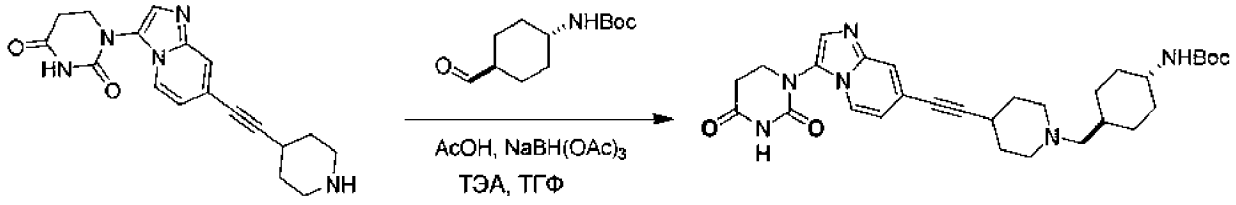
К раствору 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (400 мг, 1,29 ммоля, промежуточный продукт ER) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (269 мг, 1,29 ммоля регистрационный № CAS: 287192-97-6) добавляли молекулярные сита 4 Å (100 мг) в ДМФ (5 мл), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (90,3 мг, 129 мкмолей), CuI (24,5 мг, 129 мкмолей), ТЭА (1,31 г, 12,9 ммоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 8 ч. После

завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 70%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 438,3 $(M+H)^+$.

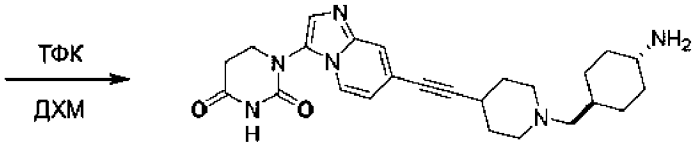
Стадия 2 - 1-[7-[2-(4-Пиперидил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (соль с ТФК)

Раствор трет-бутил-4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 342 мкмоля), ДХМ (2 мл), ТФК (39,0 мг, 342 мкмоля) перемешивали при 25°С в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, выход 77%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 338,3 $(M+H)^+$.

1-[7-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт FN)



FM



FN

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

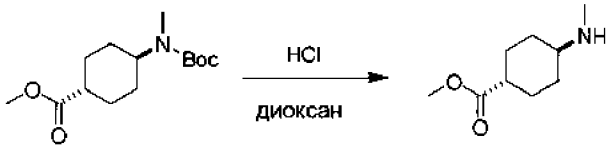
К раствору 1-[7-[2-(4-пиперидил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (120 мг, 265 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт FM) в ТГФ (2 мл) добавляли ТЭА (26,9 мг, 265 мкмолей). Полученную смесь перемешивали в течение 0,25 ч. Затем добавляли AcOH (15,9 мг, 265 мкмолей) до обеспечения pH = 6. Затем добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (60,4 мг, 265 мкмолей,

регистрационный № CAS: 181308-56-5) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,25 ч. В заключение к реакционной смеси при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (112 мг, 531 мкмоль) и затем перемешивали при 25°C в течение 3,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (100 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 549,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (ТФК)

Раствор трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (75,0 мг, 136 мкмолей), ДХМ (1 мл), ТФК (15,5 мг, 136 мкмолей) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 78%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,3 $(M+H)^+$.

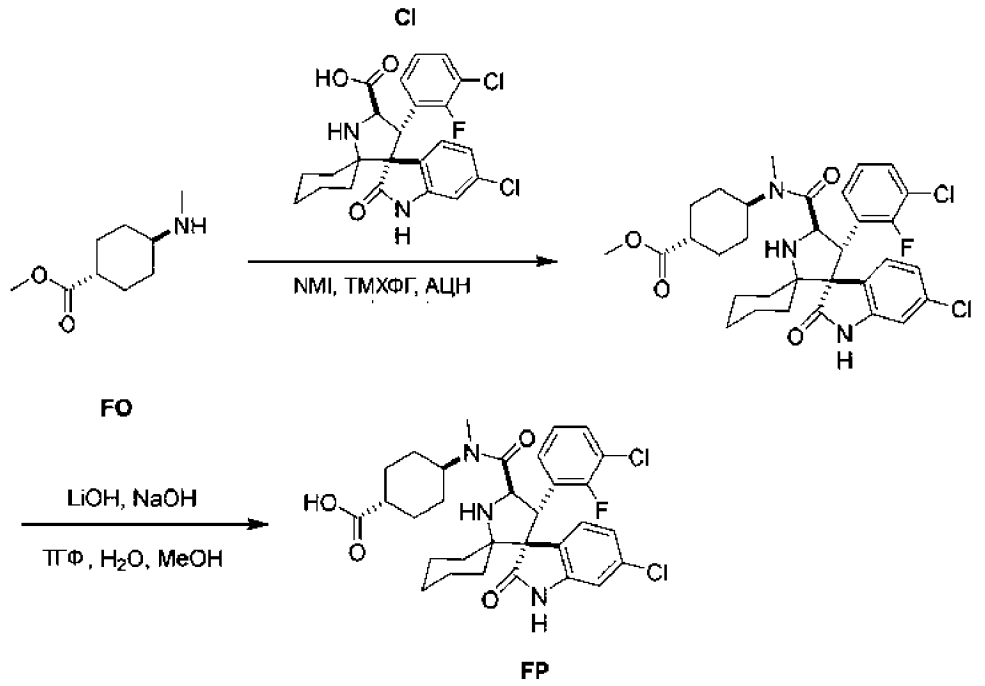
Метил-4-(метиламино)циклогексанкарбоксилат (промежуточный продукт FO)



FO

К смеси метил-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоксилата (800 мг, 2,95 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта EP) и ДХМ (4 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (500 мг, выход неочищенного соединения 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 172,1 $(M+H)^+$.

4-[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт FP)



Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]циклогексанкарбоксилат

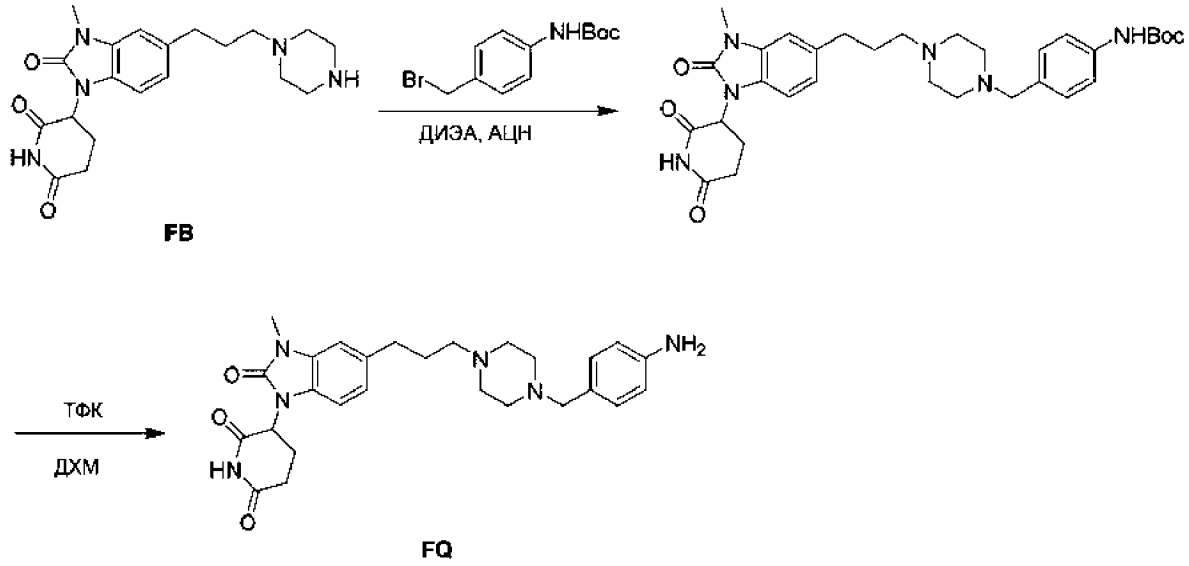
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (300 мг, 647 мкмолей, промежуточный продукт CI), метил-4-(метиламино)циклогексанкарбоксилата (400 мг, 2,34 ммоля, промежуточный продукт FO) в АЦН (4 мл) добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (454 мг, 1,62 ммоля) и 1-метилимидазол (1,70 г, 20,7 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 46%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,71-7,38 (m, 3H), 7,33-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,00-4,62 (m, 1H), 4,28-3,85 (m, 1H), 3,77 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 3,64 (s, 4H), 2,78-2,71 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,94-1,93 (m, 3H), 1,64-1,58 (m, 12H), 1,27-1,10 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 616,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]метиламино]циклогексанкарбоксилата (200 мг, 324 мкмоля) в ТГФ (3 мл), H_2O (1,5 мл) и MeOH (3 мл) добавляли

$LiOH \cdot H_2O$ (81,6 мг, 1,95 ммоля) и NaOH (77,8 мг, 1,95 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (53,0 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,31-10,88 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,31-7,17 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,69-5,18 (m, 1H), 4,96-4,72 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 4,04-3,74 (m, 2H), 2,78-2,61 (m, 4H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,72-1,31 (m, 12H), 1,06 (d, J = 3,2 Гц, 2H).

3-[5-[3-[4-[(4-Аминофенил)метил]пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FQ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]карбамат

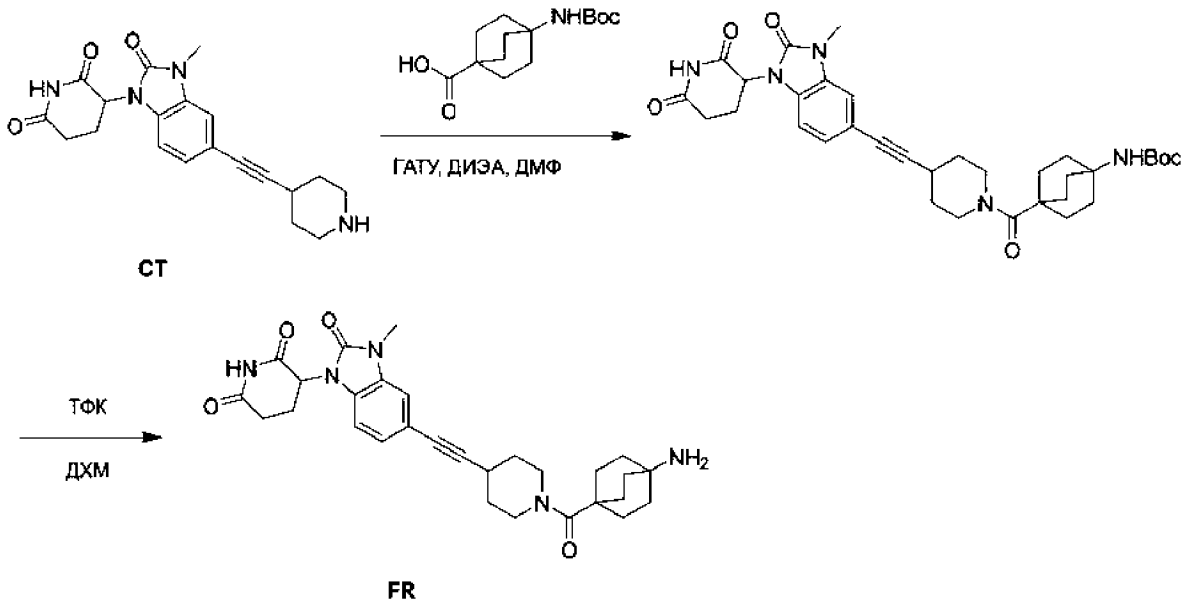
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (290 мг, 752 мкмоля, промежуточный продукт FB), трет-бутил-N-[4-(бромметил)фенил]карбамата (215 мг, 75,0 мкмоля, регистрационный № CAS: 239074-27-2) в АЦН (6 мл) добавляли ДИЭА (291 мг, 2,26 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 40%)

в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37-7,30 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,18-3,87 (s, 2H), 3,68-3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 3H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 591,7 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[3-[4-[(4-Аминофенил)метил]пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]карбамата (150 мг, 253 мкмоля) в ДХМ (2 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (110 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 491,1 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-(4-Аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FR)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамат

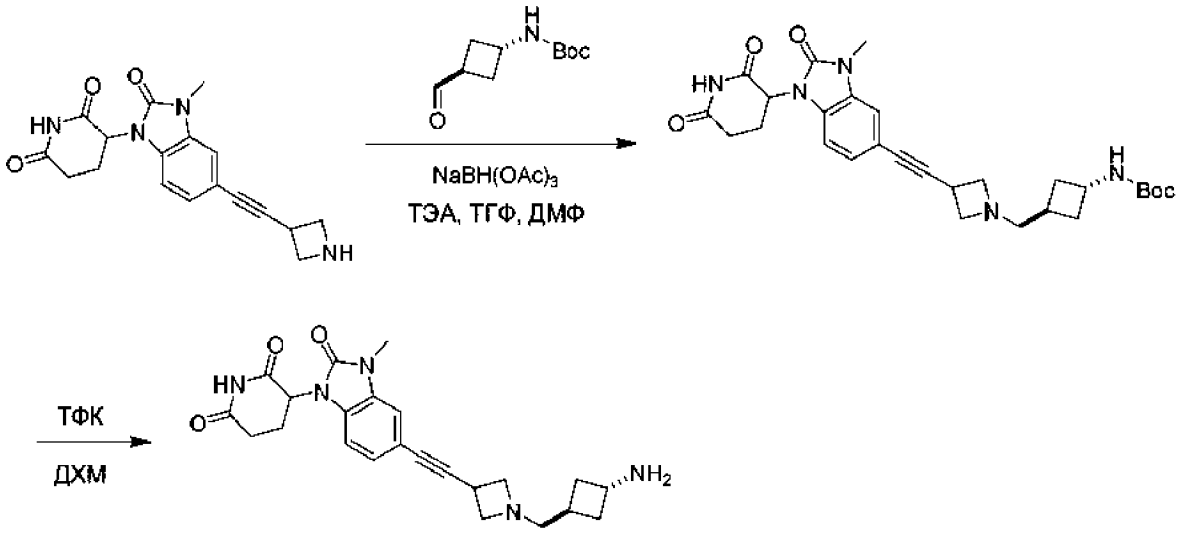
Значение pH раствора 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,04 ммоля, соль с ТФК, промежуточный продукт CT) и 4-(трет-

бутоксикарбониламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (280 мг, 1,04 ммоля, регистрационный № CAS: 863304-76-1) в ДМФ (12 мл) устанавливали равным 8 с помощью ДИЭА (538 мг, 4,16 ммоля), затем к смеси добавляли ГАТУ (399 мг, 1,05 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь выливали в воду (60 мл) и осаждалось большое количество вещества. Осадок собирали фильтрованием и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/ЭА = от 1:0 до 1:2) и получали искомое соединение (549 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 6H), 1,86-1,77 (m, 9H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-(4-Аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (300 мг, 486 мкмолей) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (306 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого полужидкого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 518,4 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[1-[(3-Аминоциклобутил)метил]азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FS)



FS

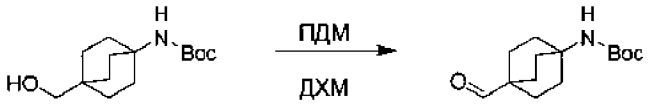
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-ил]метил]циклобутил]карбамат

К раствору 3-[5-[2-(азетидин-3-ил)этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 650 мкмолей, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта CH) в смеси растворителей, содержащей ДМФ (1,0 мл) и ТГФ (3,0 мл), добавляли ТЭА (197 мг, 1,95 ммоля) до обеспечения pH = 8-9. Затем добавляли AcOH (117 мг, 1,95 ммоля) до обеспечения pH = 5-7. Затем добавляли трет-бутил-N-(3-формилциклобутил)карбамат (259 мг, 1,30 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (206 мг, 975 мкмолей). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (30,0 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18-11,10 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 3H), 5,46-5,33 (m, 1H), 4,49-4,25 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 4H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 522,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-[(3-Аминоциклобутил)метил]азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[3-[[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]азетидин-1-ил]метил]циклобутил]карбамата (30,0 мг, 57,5 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли ТФК (0,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (22 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 422,4 $(M+H)^+$.

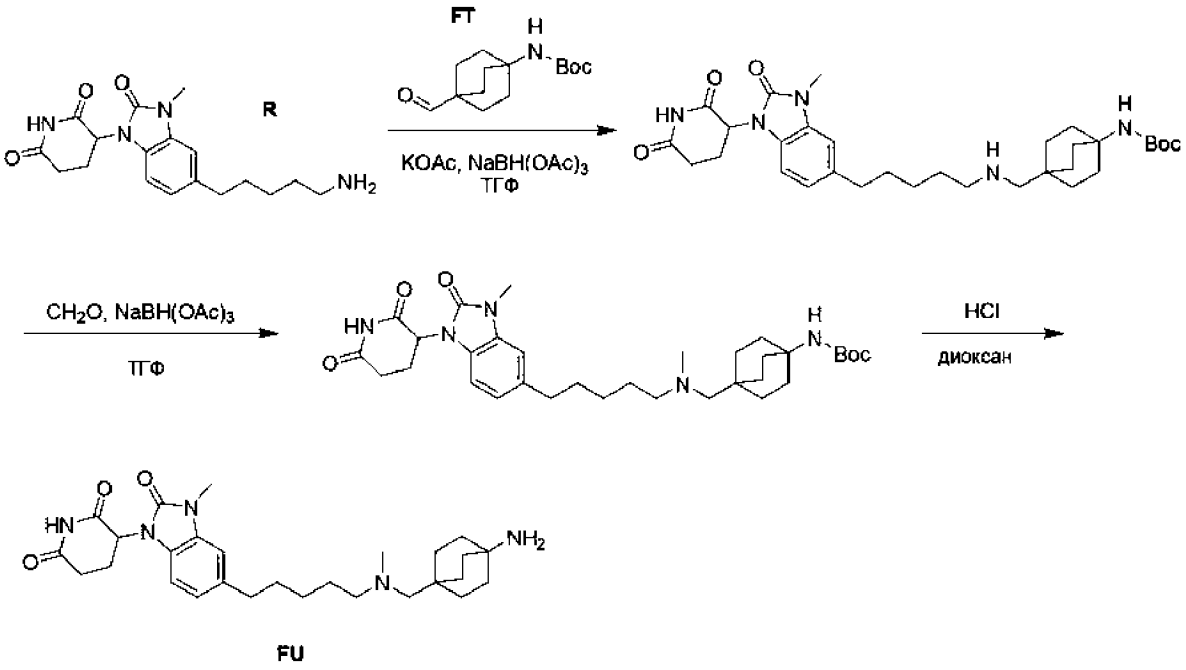
трет-Бутил-N-(4-формил-1-бицикло[2.2.2]октанил)карбамат (промежуточный продукт FT)



FT

К раствору трет-бутил-N-[4-(гидроксиметил)-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (0,50 г, 1,96 ммоля, регистрационный № CAS: 1333384-43-2) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (913 мг, 2,15 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (450 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,37 (s, 1 H), 1,83-1,79 (m, 6 H), 1,67-1,35 (m, 6 H), 1,35 (s, 1H).

3-[5-[5-[(4-Амино-1-бицикло[2.2.2]октанил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FU)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамат

К смеси 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (257 мг, 674 мкмоля, соль с HCl, промежуточный продукт R), трет-бутил-N-(4-формил-1-бицикло[2.2.2]октанил)карбамата (170 мг, 674 мкмоля, промежуточный продукт FT) и KOAc (397 мг, 4,05 ммоля) в ТГФ (2 мл) при 20°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (286 мг, 1,35 ммоля). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью

H_2O (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Содержащий EtOAc раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (320 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 3H), 2,91 (d, J = 9,2 Гц, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 5H), 2,32-2,13 (m, 1H), 1,82 (s, 8H), 1,62 (s, 8H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,4 Гц, 2H).

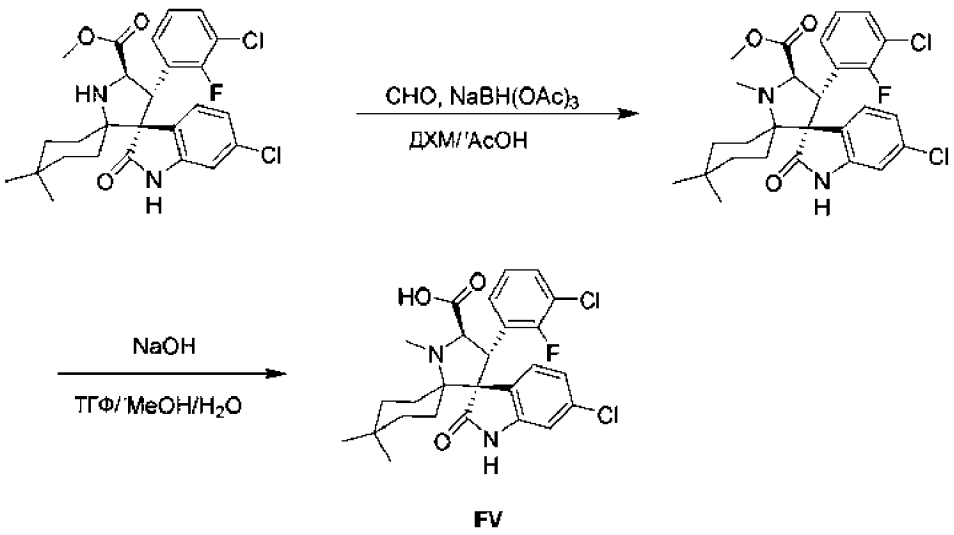
Стадия 2 - трет-Бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамат

К смеси трет-бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (150 мг, 257 мкмолей) и KOAc (75,9 мг, 773 мкмоля) в ТГФ (2 мл) при 20°C добавляли параформальдегид (150 мг) и $NaBH(OAc)_3$ (81,9 мг, 386 мкмолей). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Содержащий EtOAc раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (110 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 596,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[5-[5-[(4-Амино-1-бицикло[2.2.2]октанил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (90,0 мг, 151 мкмоль) и ДХМ (2 мл) при 20°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 188 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (80 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 496,5 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт FV)



FV

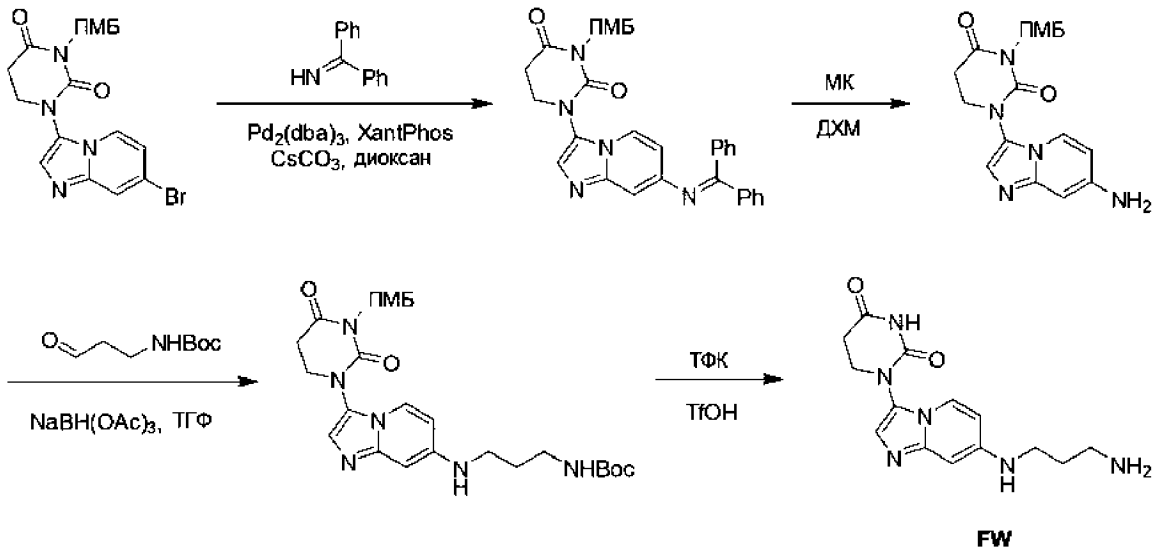
Стадия 1 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

К смеси метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (300 мг, 593 мкмоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта CN), ДХМ (5 мл) и AcOH (5 мл) добавляли параформальдегид (300 мг, 5,94 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (1,26 г, 5,94 ммоля). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 519,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К смеси метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)триметилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (300 мг, 577 мкмолей) в H_2O (5 мл), ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли NaOH (115 мг, 2,89 ммоля). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения значение pH смеси устанавливали равным 3-4 с помощью HCl (1 н. раствор HCl) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (180 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 505,1 $(M+H)^+$.

1-[7-(3-Аминопропиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт FW)



Стадия 1 - Этил-8-фтор-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

Раствор 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (1,30 г, 3,03 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта ER) ,дифенилметанимины (1,10 г, 6,06 ммоля, регистрационный № CAS: 1013-88-3), $Pd_2(dba)_3$ (277 мг, 303 мкмоля), XantPhos (350 мг, 605 мкмолей) и Cs_2CO_3 (2,96 г, 9,09 ммоля) в диоксане (25 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (800 мл) и водой (20 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25×3 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, затем остаток концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/метанол = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение (1,30 г, выход 81%)) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-(7-Аминоимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору 1-[7-(бензгидрилиденамино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (1,20 г, 2,27 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли муравьиную кислоту (108 мг, 2,27 ммоля). Затем смесь

перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (600 мг, выход 52%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,62 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 366,0 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[3-[[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]амино]пропил]карбамат

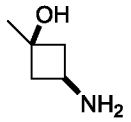
К раствору 1-(7-аминоимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (300 мг, 821 мкмоль), трет-бутил-N-(3-оксопропил)карбамата (213 мг, 1,23 ммоля) в диоксане (5 мл), добавляли тетраизопропоксититан (233 мг, 821 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 11,5 ч. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (103 мг, 1,64 ммоля) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь подвергали распределению между ДМФ (5 мл) и H_2O (5 мл). Отделенный органический слой промывали водным раствором ДХМ (5 мл×3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК) и получали искомое соединение (65,0 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества, ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 523,4 $(M+H)^+$.

Стадия 4 -1-[7-(3-Аминопропиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

Раствор трет-бутил-N-[3-[[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]амино]пропил]карбамата (20,0 мг, 38,2 мкмоля), ТФК (87,2 мг, 765 мкмолей), и TfOH (5,74 мг, 38,2 мкмоля) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; B, %: 0-15%,11 мин) и получали искомое соединение (6,75 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,99-10,82 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H),

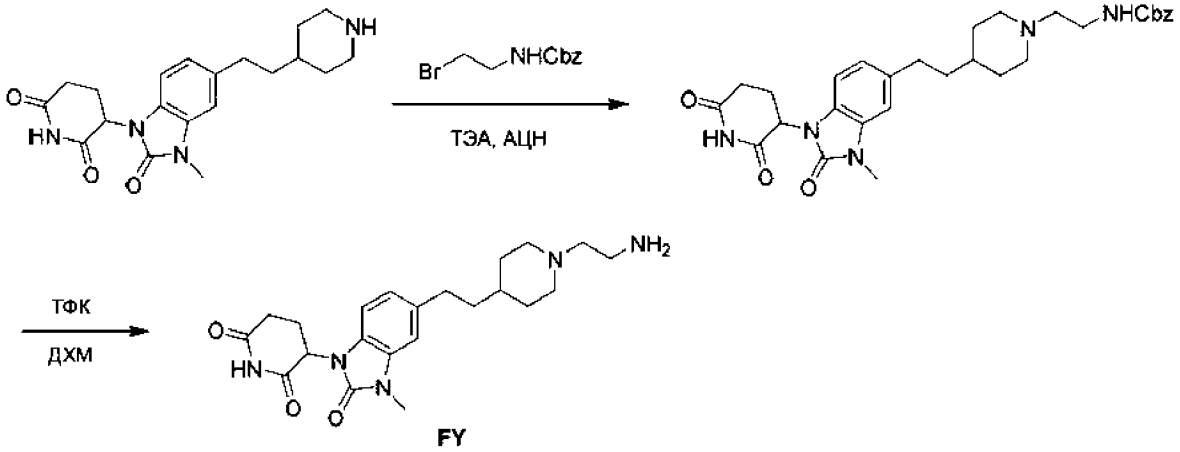
5,08-5,02 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 1,66 (s, 4H), 1,39 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 0,36-0,27 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 303,1 $(M+H)^+$.

3-Амино-1-метилциклобутанол (промежуточный продукт FX) (регистрационный № CAS:1363381-26-3)



FX

3-[5-[2-[1-(2-Аминоэтил)-4-пиперидил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FY)



FY

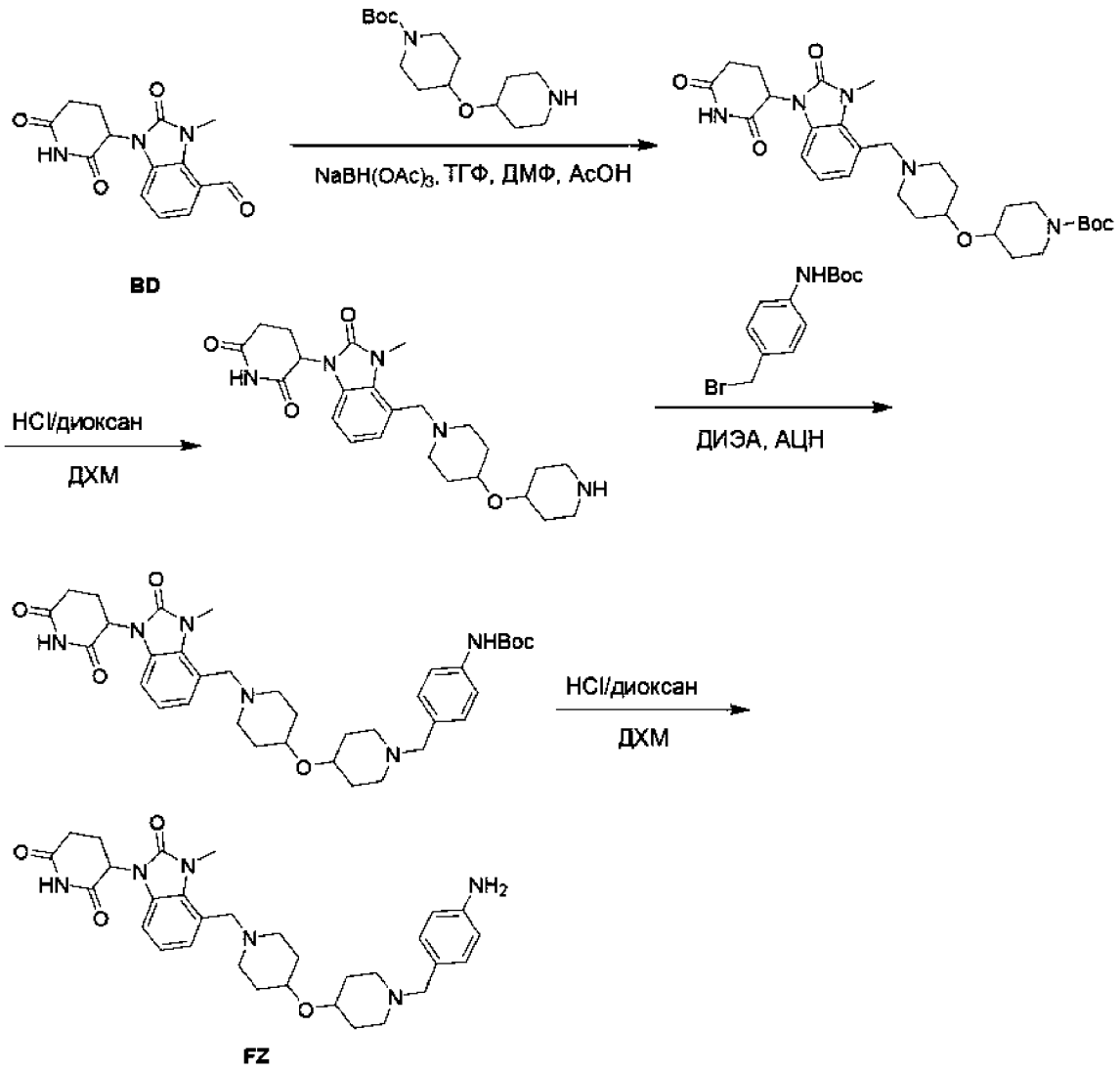
Стадия 1 - Бензил-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]этил]карбамат

К раствору бензил-N-(2-бромэтил)карбамата (227 мг, 881 мкмоль, регистрационный № CAS: 53844-02-3), 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (395 мг, 734 мкмоля, соль с ТФК, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта CL) в АЦН (15 мл) добавляли ТЭА (743 мг, 7,34 ммоля). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (180 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 12,19-11,96 (m, 1H), 8,31-8,14 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,74 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 2H), 3,80-3,52 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,24-3,04 (m, 2H), 3,03-2,54 (m, 8H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 5H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-[5-[2-[1-(2-Аминоэтил)-4-пиперидил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору бензил-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]этил]карбамата (120 мг, 219 мкмолей) в ДХМ (3,0 мл) добавляли смесь HBr/HOAC (219 мкмолей, 3,0 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (113 мг, выход 100%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,3 $(M+H)^+$.

3-[4-[[4-[[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт FZ)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

Раствор 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (1,00 г, 3,48 ммоля, промежуточный продукт BD) и трет-бутил-4-(4-пиперидилокси)пиперидин-1-карбоксилата (990 мг, 3,48 ммоля, регистрационный № CAS: 845305-83-1) в ТГФ (5 мл), ДМФ (5 мл) и HOAc (3 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,48 г, 6,96 ммоля), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали раствором тиосульфата натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,5% МК) и получали искомое соединение (500 мг, выход 26%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 556,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин -2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 450 мкмолей) в ДХМ (6 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 112 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (220 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 456,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамат

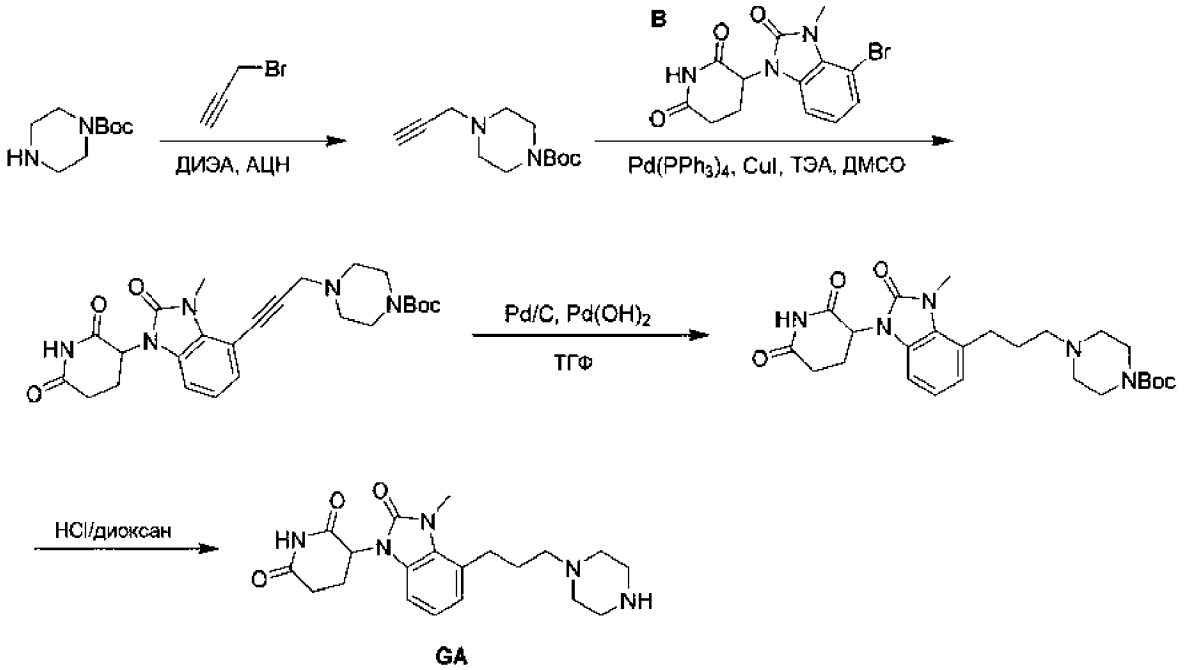
К раствору трет-бутил-N-[4-(бромметил)фенил]карбамата (78,5 мг, 274 мкмоля, регистрационный № CAS: 239074-27-2) и 3-[3-метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 305 мкмолей, соль с HCl) в АЦН (8 мл) при 25°C добавляли ДИЭА (39,4 мг, 305 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,5% МК) и получали

искомое соединение (30,0 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 661,4 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 3-[4-[[4-[[1-[(4-Аминофенил)метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]метил]фенил]карбамата (30,0 мг, 45,4 мкмоля) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4М, 100 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (27,0 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 561,4 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-4-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GA)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилат

Смесь 3-бромпроп-1-ина (1,28 г, 10,7 ммоля, регистрационный № CAS: 106-96-7), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатгадрохлорида (2,39 г, 10,7 ммоля, регистрационный № CAS: 57260-71-6) и ДИЭА (2,50 г, 19,3 ммоля) в АЦН (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли воду (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл×5). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном

давлении и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2/1), концентрировали при пониженном давлении и получали продукт (1,90 г, выход 85%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,37-3,29 (m, 4H), 3,28 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,42-2,35 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилат

К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,15 г, 6,36 ммоля, промежуточный продукт B), CuI (121 мг, 635 мкмолей) и $Pd(PPh_3)_4$ (734 мг, 635 мкмолей) в ДМСО (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли трет-бутил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилат (1,71 г, 7,63 ммоля) и ТЭА (6,25 г, 61,8 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь добавляли воду (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (180 мл×5). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1), концентрировали при пониженном давлении и получали продукт (2,50 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,80-7,50 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 5,45 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,72-3,64 (s, 2H), 3,46-3,40 (m, 4H), 3,37 (s, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 12H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 482,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]пиперазин-1-карбоксилат

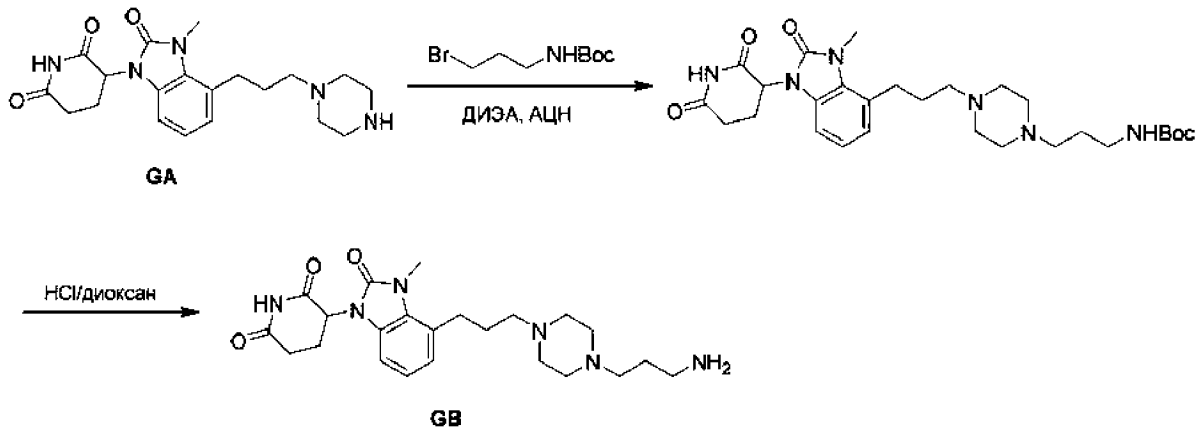
К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,08 ммоля) в ТГФ (80 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (250 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (250 мг, 356 мкмолей, 20 мас.%). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и

получали искомое соединение (600 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 3H), 3,15-2,88 (m, 7H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,47-1,37 (m, 10H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 823 мкмоля) в ДХМ (16 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и раствора HCl/диоксан. Искомое соединение (350 мг, выход 90%, соль с HCl) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,3 $(M+H)^+$.

3-[4-[3-[4-(3-Аминопропил)пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GB)



GA

GB

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]пиперазин-1-ил]пропил]карбамат

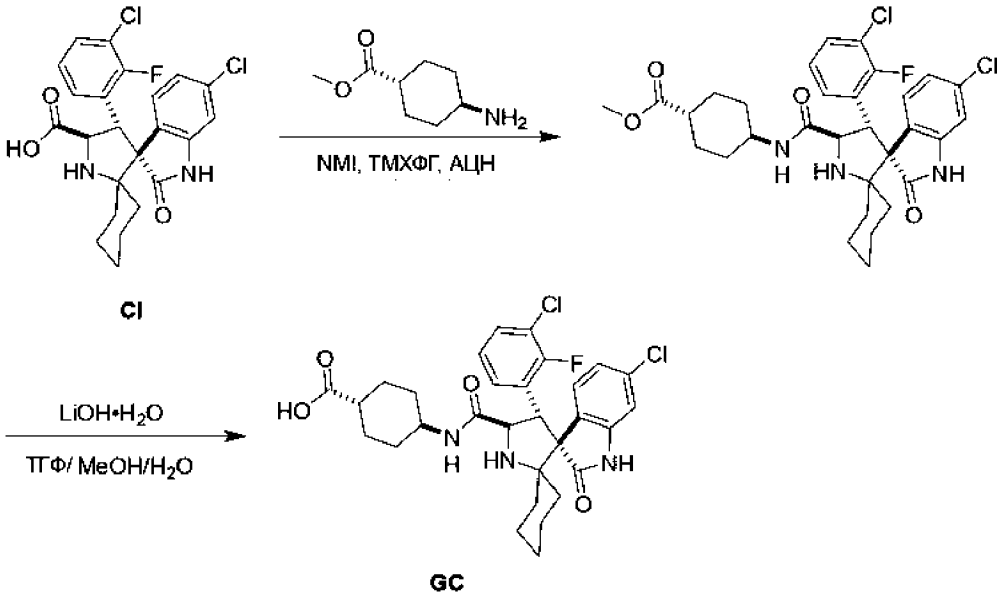
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (350 мг, 829 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт GA) в АЦН (10 мл) при 25°C добавляли ДИЭА (107 мг, 829 мкмолей, 144 мкл) до обеспечения pH = 8-9. Затем одной порцией добавляли трет-бутил-N-(3-бромпропил)карбамат (296 мг, 1,24 ммоля, регистрационный № CAS: 83948-53-2) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-

хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и получали искомое соединение (300 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,28-8,67 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,89-3,47 (m, 7H), 3,17-2,89 (m, 8H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 5,4, 10,4 Гц, 3H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,29 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 543,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[3-[4-(3-Аминопропил)пиперазин-1-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[3-[4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]пиперазин-1-ил]пропил]карбамата (150 мг, 276 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,60 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и раствора HCl/диоксан. Искомое соединение (130 мг, выход 88%, соль с HCl) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 443,4 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт GC)



CI GC

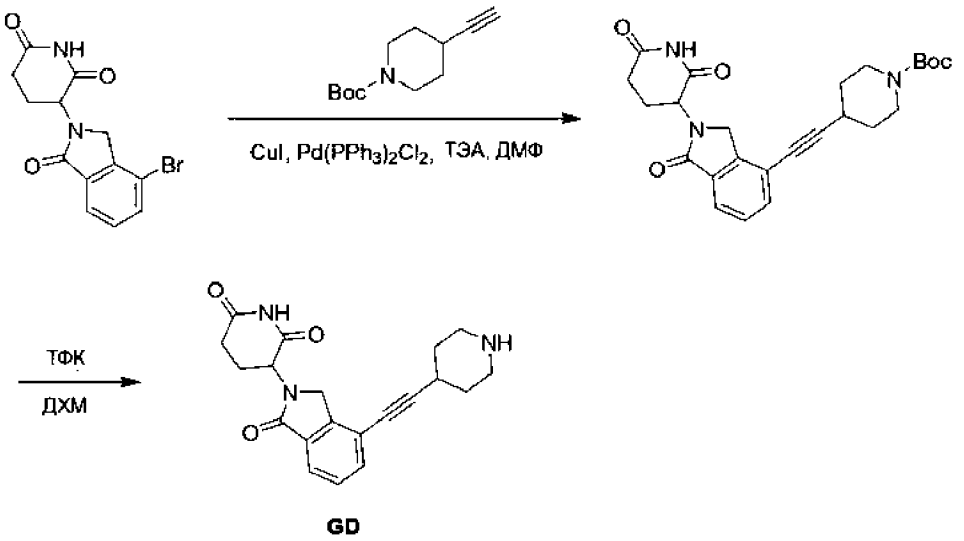
Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилат

К смеси метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (209 мг, 1,08 ммоля, регистрационный № CAS: 62456-15-9) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (500 мг, 1,08 ммоля, из промежуточного продукта CI) в АЦН (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (265 мг, 3,24 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (605 мг, 2,16 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: ТФК) и получали искомое соединение (900 мг, выход 100 %, соль с ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 602,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилата (900 мг, 1,49 ммоля, соль с ТФК) в ТГФ (9 мл) MeOH (9 мл) и H_2O (9 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (313 мг, 7,47 ммоля). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. После завершения значение pH смеси устанавливали равным 4-5 разбавленной хлористоводородной кислотой и затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Содержащий этилацетат раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (480 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,55-3,39 (m, 1H), 1,97-1,62 (m, 8H), 1,62-1,29 (m, 10H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 1H).

3-[1-Оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GD)



GD

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

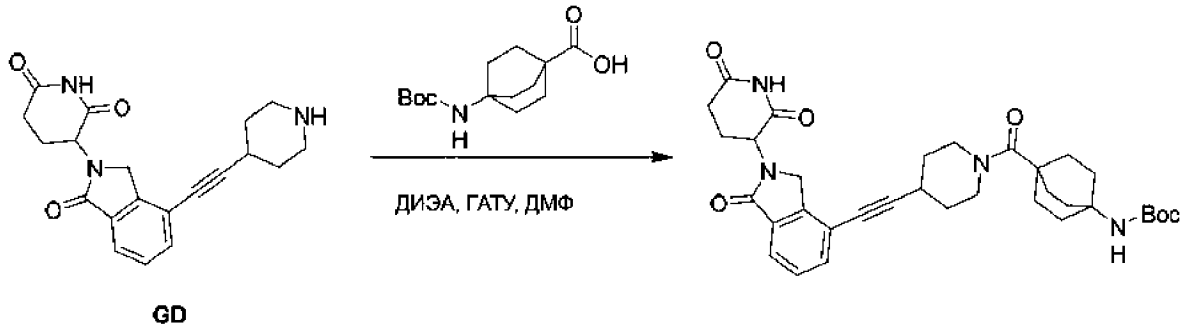
К смеси 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (950 мг, 2,94 ммоля, регистрационный № CAS: 2093387-36-9) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (922 мг, 4,41 ммоля, регистрационный № CAS: 287192-97-6) в ДМФ (25 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (206 мг, 293 мкмоля), CuI (111 мг, 587 мкмолей) и ТЭА (5,95 г, 58,8 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения смесь выливали в воду (80 мл), затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3:1 до 0:1) и получали искомое соединение (1,20 г, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[1-Оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

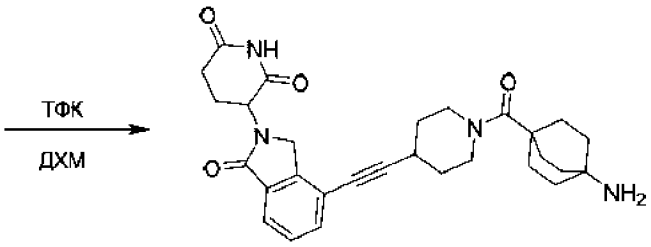
К смеси трет-бутил-4-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 332 мкмоля) и ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (189 мг, 1,66 ммоля). Затем смесь перемешивали при 0°C в

течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (154 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 351,9 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-[1-(4-Аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GE)



GD



GE

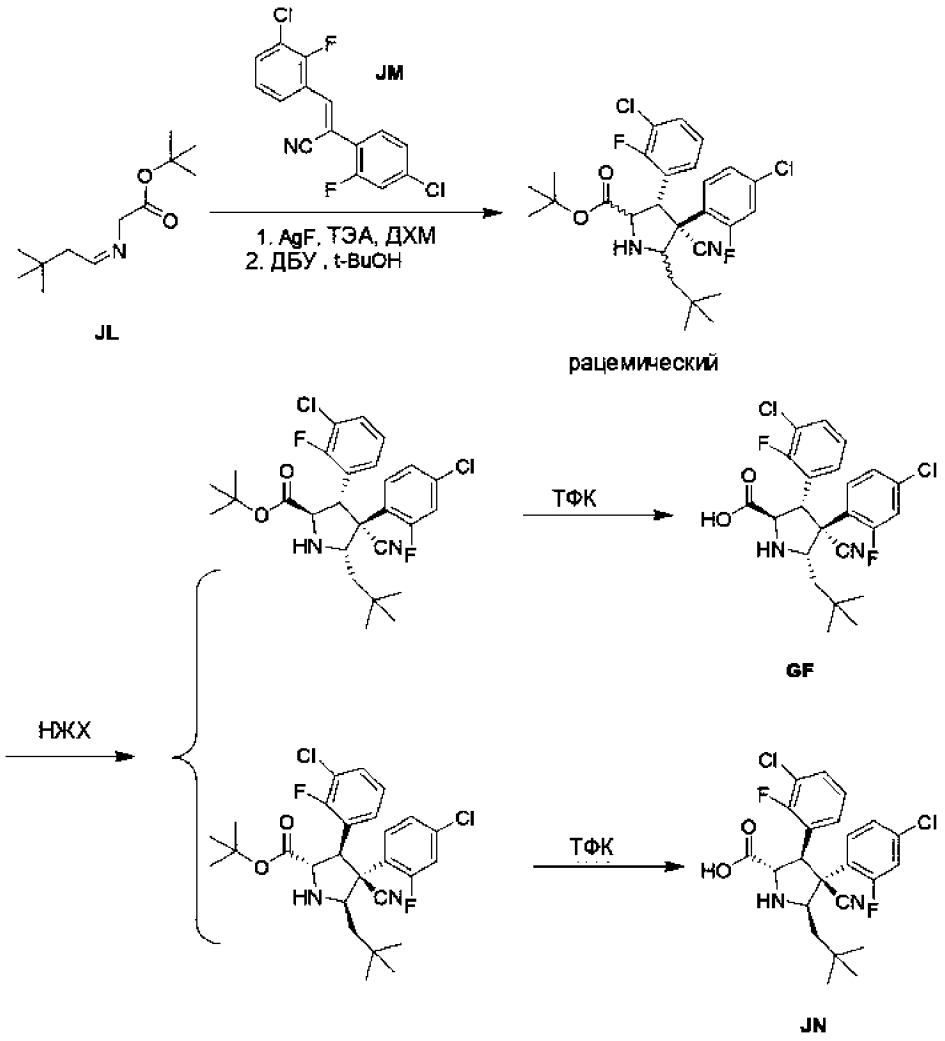
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[4-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамат

К смеси 4-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (298 мг, 1,11 ммоля, регистрационный № CAS: 863304-76-1) и ДМФ (10 мл) добавляли ДИЭА (429 мг, 3,32 ммоля) и ГАТУ (462 мг, 1,22 ммоля). Затем к смеси добавляли 3-[1-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (515 мг, 1,11 ммоля, промежуточный продукт GD) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения смесь выливали в воду (30 мл) и фильтровали и получали осадок на фильтре. Осадок на фильтре сушили и получали искомое соединение (520 мг, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,92 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,60 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,94-1,65 (m, 16H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[4-[2-[1-(4-Аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]карбамата (150 мг, 248 мкмолей) и ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (141 мг, 1,24 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (153 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 503,1 $(M+H)^+$.

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт GF) и (2S,3R,4S,5R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт JN)



Стадия 1 - трет-Бутил-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилат и трет-бутил-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-[(Z)-3,3-диметилбутилиденамино]ацетата (14,0 г, 65,6 ммоля, промежуточный продукт JL) и (Z)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-еннитрила (14,8 г, 47,9 ммоля, промежуточный продукт JM) в ДХМ (1000 мл) добавляли ТЭА (17,2 г, 170 ммоля) и AgF (4,16 г, 32,8 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. После завершения смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между этилацетатом и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в трет-бутаноле (70 мл) и добавляли ДБУ (70,7 г, 464 ммоля). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления трет-бутанола. Затем остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт предварительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир/этилацетат (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) и получали рацемический продукт. Затем рацемический продукт дополнительно разделяли с помощью НЖХ (колонка: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 мм×25 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$-ИПС]; B, %: 8-8%, 2,5; 60 мин). трет-Бутил-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилат (7,00 г, выход 19%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74-7,63 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 6,8, 8,8 Гц, 1H), 1,50 (dd, J = 9,2, 14,0 Гц, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 0,86 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 524,6 $(M+H)^+$. трет-Бутил-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилат (7,00 г, выход 19%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74-7,62 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 6,8, 8,8

Гц, 1H), 1,50 (dd, J = 9,2, 14,0 Гц, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,25-1,19 (m, 1H), 0,86 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 524,6 $(M+H)^+$.

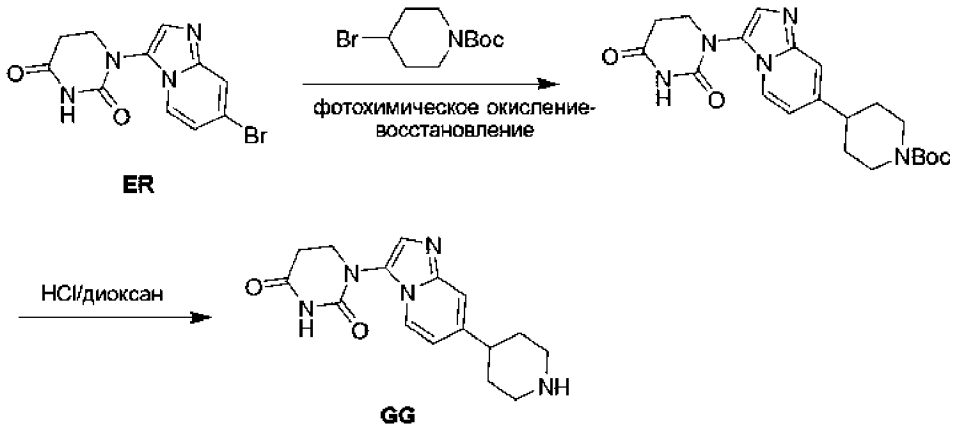
Стадия 2 - (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилата (200 мг, 382 мкмоля) в ТФК (1,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и получали неочищенный продукт. Неочищенное вещество дополнительно очищали с помощью НЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм,10 мкм);подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$-ИПС]; B, %: 20-20%, 1,6; 60 мин). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и получали искомое соединение, белое твердое вещество (18,5 мг, выход 9,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,72-7,61 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 4,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,52 (dd, J = 9,2, 14 Гц, 1H), 1,21 (d, J = 14 Гц, 1H), 0,85 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 467,3 $(M+H)^+$. НЖХ, пик 1: ЭИ = 100%.

Стадия 3 - (2S,3R,4S,5R)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксилата (200 мг, 382 мкмоля) в ТФК (1,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФК. Соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-АЦН]; B, %: 48-78%,10 мин). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (23,5 мг, выход 12%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74-7,67 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 4,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,24 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 0,86 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 467,0 $(M+H)^+$. НЖХ, пик 2: ЭИ = 99%.

1-[7-(4-Пиперидил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GG)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пиперидин -1-карбоксилат

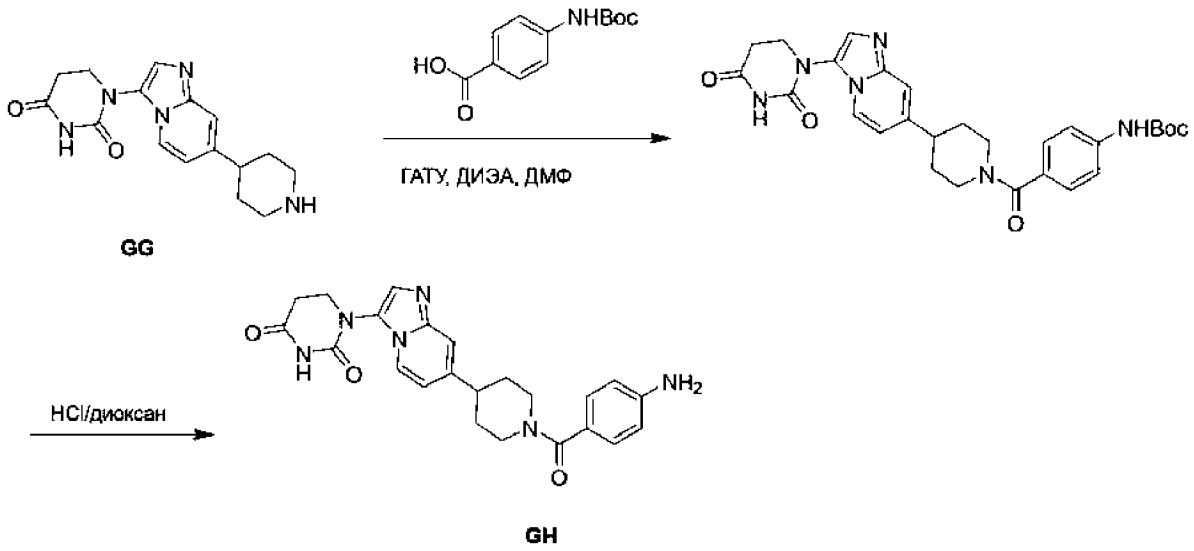
В сосуд объемом 8 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (400 мг, 1,29 ммоля, промежуточный продукт ER), трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (444 мг, 1,68 ммоля, регистрационный № CAS:180695-79-8), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (14,5 мг, 12,9 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (2,58 мг, 6,47 мкмоля), TTMCC (321 мг, 1,29 ммоля), 2,6-диметилпиридин (277 мг, 2,59 ммоля) и ДМЭ (7 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт (расположенной на расстоянии 7 см) при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (300 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-(4-Пиперидил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 725 мкмолей) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (160 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92-10,86 (m, 1H), 8,93-8,68

(m, 1H), 8,40-8,23 (m, 1H), 7,84-7,66 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,91 (s, 1H).

1-[7-[1-(4-Аминобензоил)-4-пиперидил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GH)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамат

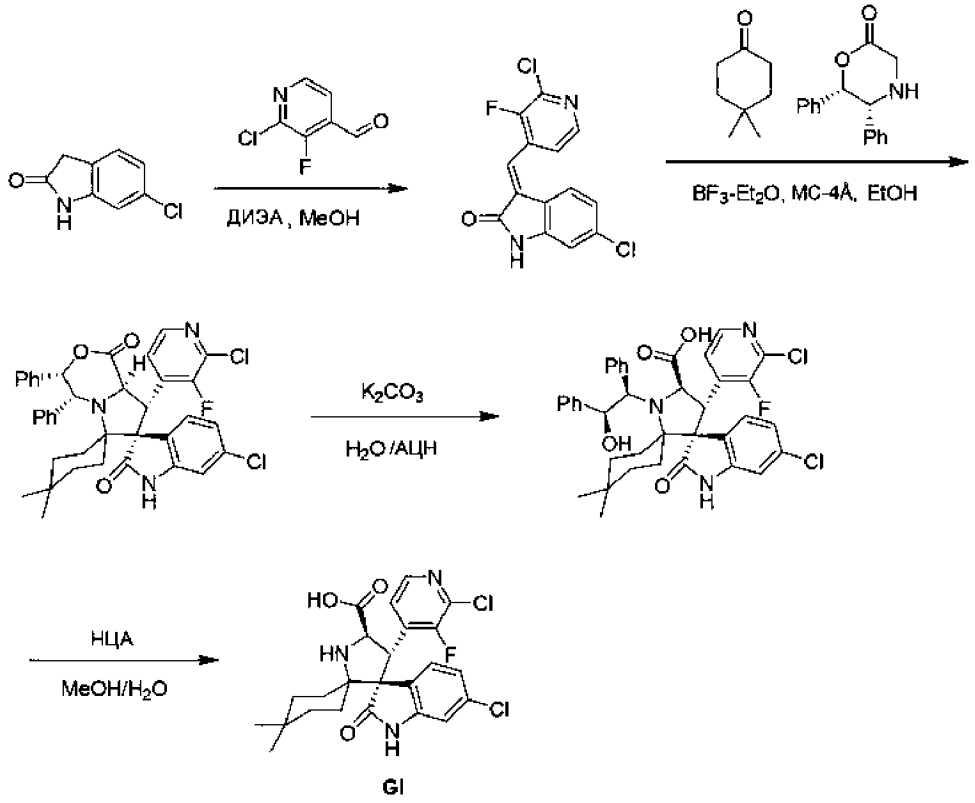
Смесь 1-[7-(4-пиперидил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (150 мг, 478 мкмолей, промежуточный продукт GG), 4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (113 мг, 478 мкмолей, регистрационный № CAS:66493-39-8) и ДИЭА (185 мг, 1,44 ммоля) в ДМФ (2 мл) перемешивали 10 мин. К смеси добавляли ГАТУ (218 мг, 574 мкмоля) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% HCl) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 21%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 533,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-[1-(4-Аминобензоил)-4-пиперидил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбонил]фенил]карбамата (60,0 мг, 112 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 6,00 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения фильтрат

концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,91-10,88 (m, 1H), 8,84 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,81-8,71 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6,2 Гц, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,74-2,66 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,59 (s, 1H).

Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота (промежуточный продукт GI)



GI

Стадия 1 - (3E)-6-Хлор-3-[(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)метилен]индолин-2-он

К раствору 6-хлориндолин-2-она (10,0 г, 59,6 ммоля, регистрационный № CAS: 56341-37-8) в MeOH (600 мл) добавляли ДИЭА (1,54 г, 11,9 ммоля, 2,0 мл) и 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбальдегид (10,0 г, 62,6 ммоля, регистрационный № CAS: 329794-28-7). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После завершения осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (16,6 г, 53,7 ммоля, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 308,8 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилдифенилдиспиро[BLAH]дион

К раствору (3E)-6-хлор-3-[(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)метилен]индолин-2-она (8,00 г, 25,8 ммоля) в 2-метилтетрагидрофуране (130 мл) добавляли (5R,6S)-5,6-дифенилморфолин-2-он (7,21 г, 28,4 ммоля, регистрационный № CAS: 282735-66-4), 4,4-диметилциклогексанон (3,59 г, 28,4 ммоля, регистрационный № CAS: 4255-62-3), $BF_3{\cdot}Et_2O$ (734 мг, 5,18 ммоля, 638 мкл) и молекулярные сита 4 Å (14,3 г). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 70°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 4:1) и получали искомое соединение (15,5 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,30 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,16-7,06 (m, 6H), 6,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 6,67 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,29 (dd, J = 2,8, 14,2 Гц, 1H), 1,78 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,06-0,90 (m, 3H), 0,53 (s, 3H), 0,22 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 670,5 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

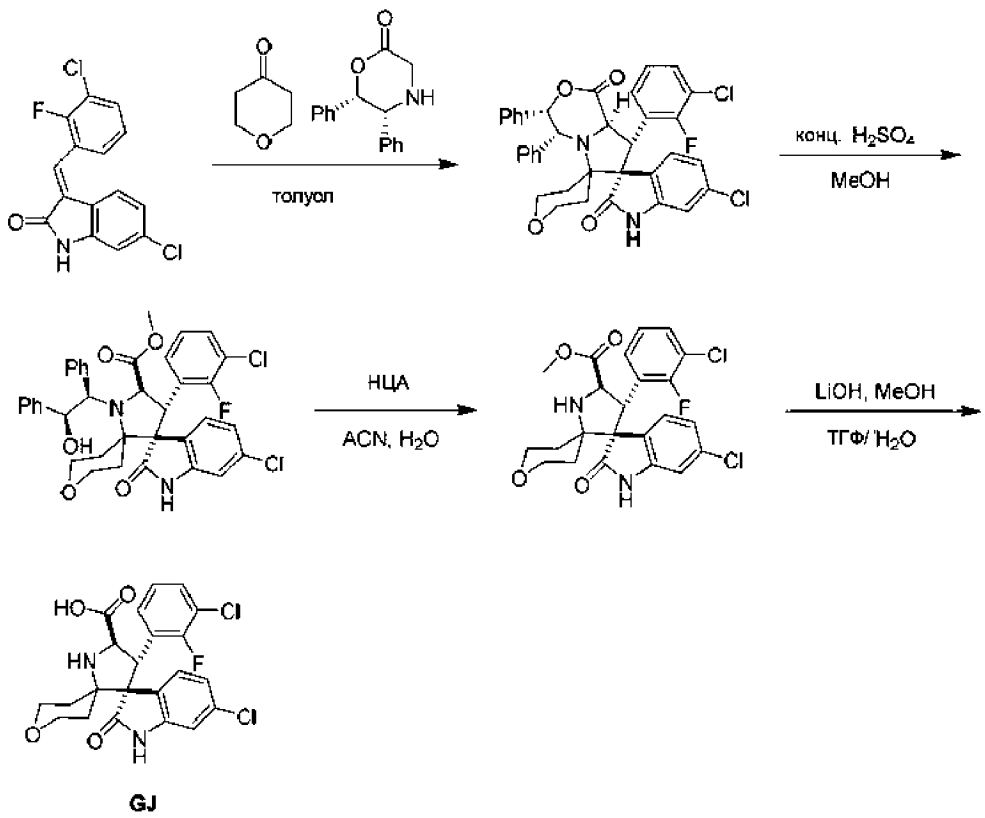
К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилдифенилдиспиро[BLAH]диона (15,4 г, 22,9 ммоля) в АЦН (300 мл) и H_2O (120 мл) добавляли K_2CO_3 (3,81 г, 27,5 ммоля). Смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения добавляли $MgSO_4$ (2,76 г, 22,9 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (19,0 г) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 7,71 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,13-7,09 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 5H), 6,97 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,63-5,55 (m, 1H), 4,95 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,49-1,38 (m,

1H), 1,21-1,15 (m, 1H), 1,09 (s, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,87 (s, 1H), 0,65 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 688,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (15,0 г, 21,7 ммоля) в MeOH (600 мл) и H_2O (160 мл) добавляли НЦА (35,8 г, 65,3 ммоля, регистрационный № CAS: 16774-21-3). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения при 0°C добавляли K_2CO_3 (18,0 г, 131 ммоля) и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан/метанол = от 1:0 до 9:1) и получали искомое соединение (4,60 г, 9,34 ммоля, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,12 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,36 (dd, J = 2,4, 14,0 Гц, 1H), 2,07 (dt, J = 4,0, 14,0 Гц, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 3,2, 14,0 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 1,47 (dd, J = 3,6, 14,0 Гц, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,30 (dt, J = 4,4, 14,0 Гц, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 492,0 $(M+H)^+$.

(3R,4'S,5'R)-6-Хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2-оксо-2'',3'',5'',6''-тетрагидродиспиро[индолин-3,3'-пирролидин-2',4''-пиран]-5'-карбоновая кислота (промежуточный продукт GJ)



GJ

Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]дион

(3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилен]индолин-2-он (5,00 г, 16,2 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта CI), тетрагидропиран-4-он (3,25 г, 32,4 ммоля, 3 мл, регистрационный № CAS:143562-54-3) и (5R,6S)-5,6-дифенилморфолин-2-он (4,93 г, 19,4 ммоля регистрационный № CAS:282735-66-4) растворяли в ТГФ (8 мл) и толуоле (75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) и получали искомое соединение (6,69 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,47-7,34 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 4H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,8, 6,4 Гц, 2H), 6,88-6,81 (m, 3H), 6,68 (dd, J = 2,1, 8,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 3,04 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,11 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 643,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]оксодиспиро[BLAH]карбоксилат

К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[BLAH]диона (5,92 г, 9,20 ммоля) в MeOH (80 мл) добавляли H_2SO_4 (5,95 г, 60,7 ммоля, 3 мл) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Содержащий этилацетат раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (8,09 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 675,4 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксилат

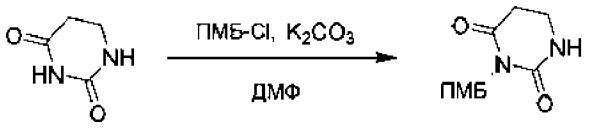
Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]оксодиспиро[BLAH]карбоксилат (6,21 г, 9,19 ммоля) растворяли в АЦН (70 мл), затем добавляли НЦА (10,0 г, 18,3 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли H_2O (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (2,00 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 1,7, 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 1,9, 8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,82-4,71 (m, 3H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,53 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,19-1,09 (m, 1H).ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 481,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоксилат (880 мг, 1,84 ммоля) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли $LiOH·H_2O$ (231 мг, 5,51 ммоля), затем H_2O (7 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. После завершения добавляли воду (20 мл) и реакционную смесь медленно нейтрализовывали 2М раствором HCl и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали и

промывали водой. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (360 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,67 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (ddd, J = 2,8, 4,9, 8,0 Гц, 2H), 6,82 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,49 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 2,26 (td, J = 8,5, 14,4 Гц, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 5,3, 13,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 465,2 $(M+H)^+$.

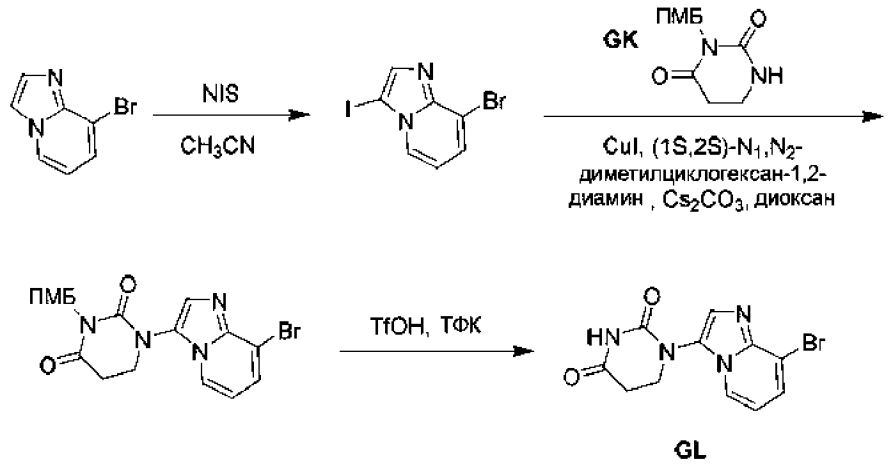
3-(4-Метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (промежуточный продукт GK)



GK

К смеси дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (10,0 г, 87,6 ммоля, регистрационный № CAS: 504-07-4) в ДМФ (100 мл) при 25°C добавляли ПМБ-Cl (п-метоксибензилхлорид, 13,7 г, 87,6 ммоля, 11,9 мл), Cs_2CO_3 (28,5 г, 87,6 ммоля). Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем проводимой при 25°C перекристаллизации из смеси ЭА/ПЭ (20 мл, об./об. = 1/1) и получали искомое соединение (9,40 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,8 Гц, 2H).

1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GL)



Стадия 1 - 8-Бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин

К раствору 8-бромимидазо[1,2-a]пиридина (5,00 г, 25,3 ммоля, регистрационный № CAS: 850349-02-9) в CH_3CN (30 мл) при 25°C добавляли NIS (5,71 г, 25,3 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали на колонке с силикагелем и получали искомое соединение (7,30 г, выход 89%) в виде зеленоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 7,2 Гц, 1H).

Стадия 2 - 1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион

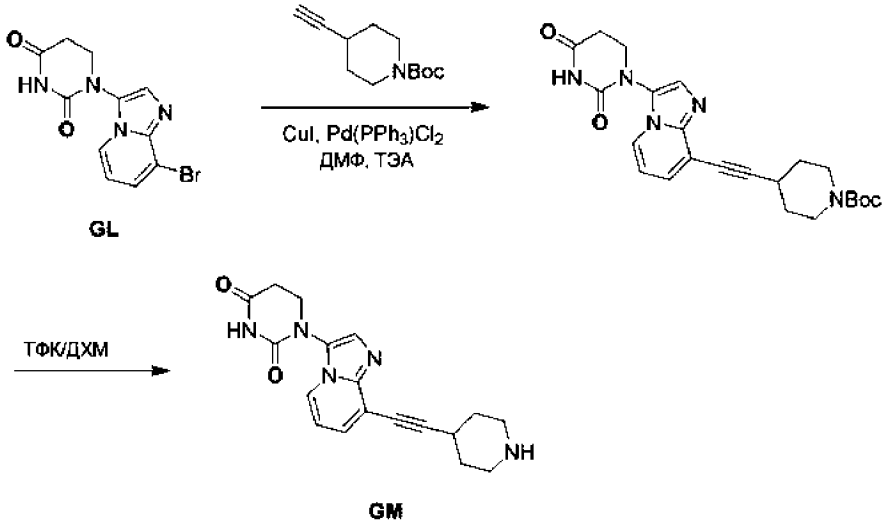
Смесь 8-бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридина (500 мг, 1,55 ммоля) и 3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (362 мг, 1,55 ммоля, промежуточный продукт GK), CuI (58,9 мг, 309 мкмолей), Cs_2CO_3 (1,01 г, 3,10 ммоля) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (44,0 мг, 309 мкмолей) в диоксане (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 60°C в течение 6 ч. После завершения смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка для флэш-хроматографии, 120 г, Welch Ultimate XB_C18, 20-40 мкм; 120 Å, от 5 до 35% MeCN в H_2O, 0,5% МК в H_2O) и затем дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge, 150 мм×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-MeCN]; B, %: 22-52%, 10 мин) и получали искомое соединение (200 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (dd, J = 0,8, 6,8 Гц, 1H),

7,69-7,67 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,91 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,02 (s, 2H).

Стадия 3 - 1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион

Раствор 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (50,0 мг, 116 мкмолей) в ТФК (0,5 мл) и TfOH (0,01 мл) перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters xbridge, 150 мм×25 мм×10 мкм, вода (10 мМ NH_4HCO_3)-MeCN, от 1 до 30% MeCN в H_2O, 11 мин) и затем дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150 мм×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-MeCN]; MeCN, %: 0-20%, 11 мин) и получали искомое соединение (3,19 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 6,91 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,81 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 5,2 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 308,9 $(M+H)^+$.

1-[8-[2-(4-Пиперидил)этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GM)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

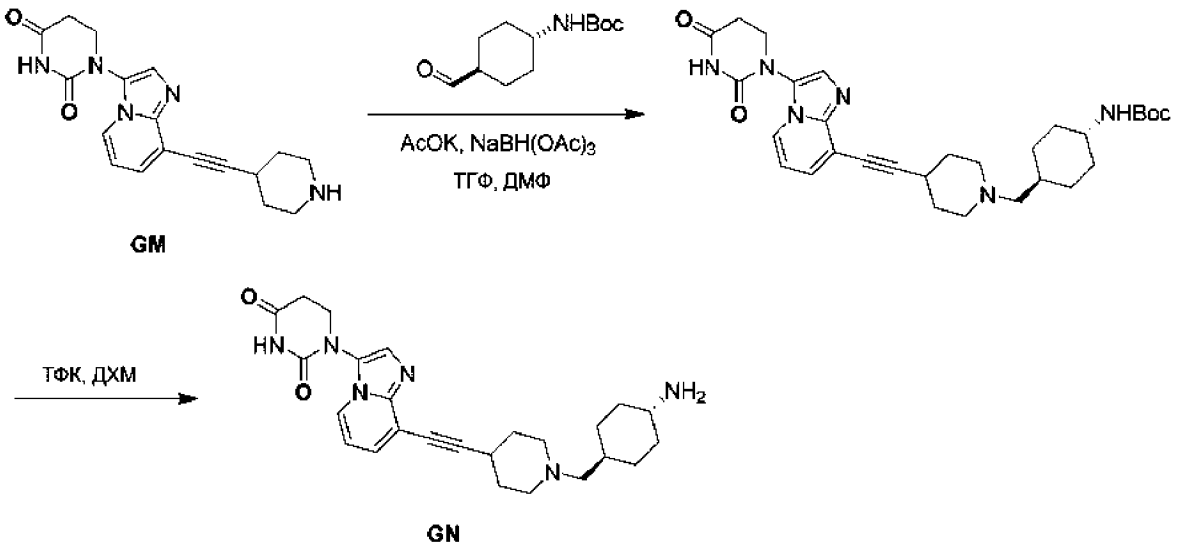
К смеси 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (300 мг, 970 мкмолей, промежуточный продукт GL), трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (243 мг, 1,16 ммоля, регистрационный №

CAS:287192-97-6) в ДМФ (3 мл) добавляли ТЭА (491 мг, 4,85 ммоля), дихлорпалладийтрифенилфосфан (68,1 мг, 97,0 мкмоля), CuI (9,24 мг, 48,5 мкмоля) и ДМФ (3 мл). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (100 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[8-[2-(4-Пиперидил)этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 914 мкмолей) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и получали искомое соединение (400 мг, выход 96%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 338,1 $(M+H)^+$.

1-[8-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GN)



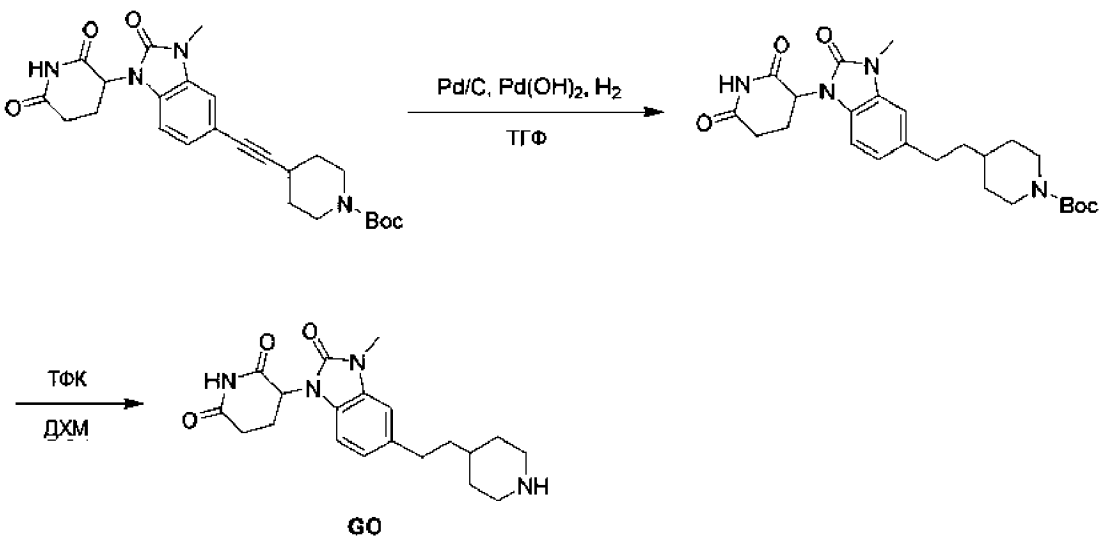
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

К раствору 1-[8-[2-(4-пиперидил)этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4- диона (400 мг, 886 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт GM) в ТГФ (6 мл) и ДМФ (2 мл) добавляли AcOK (869 мг, 8,86 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (201 мг, 886 мкмолей, регистрационный № CAS:181308-57-6) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. В заключение к смеси при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (281 мг, 1,33 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,55 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,18 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,05-2,90 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,21 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,23-1,12 (m, 2H), 1,08-0,94 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 549,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[8-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (150 мг, 273 мкмоля) в ДХМ (2,5 мл) при 0°C добавляли ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (150 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,4 $(M+H)^+$.

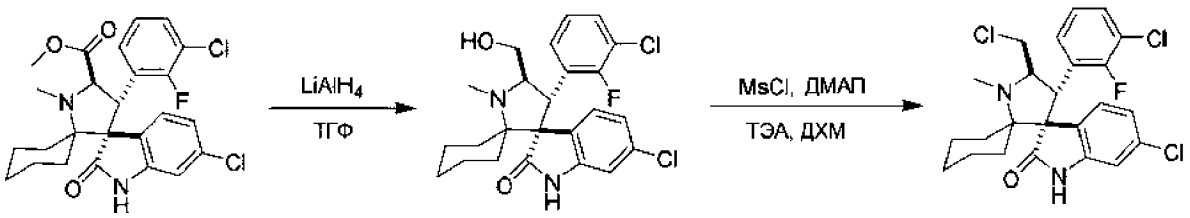
3-[3-Метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GO)



GO

Искомое соединение синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта CL.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)(хлорметил)метилдиспиро[BLAH]он (промежуточный продукт GP)



GP

Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)(гидроксиметил)метилдиспиро[BLAH]он

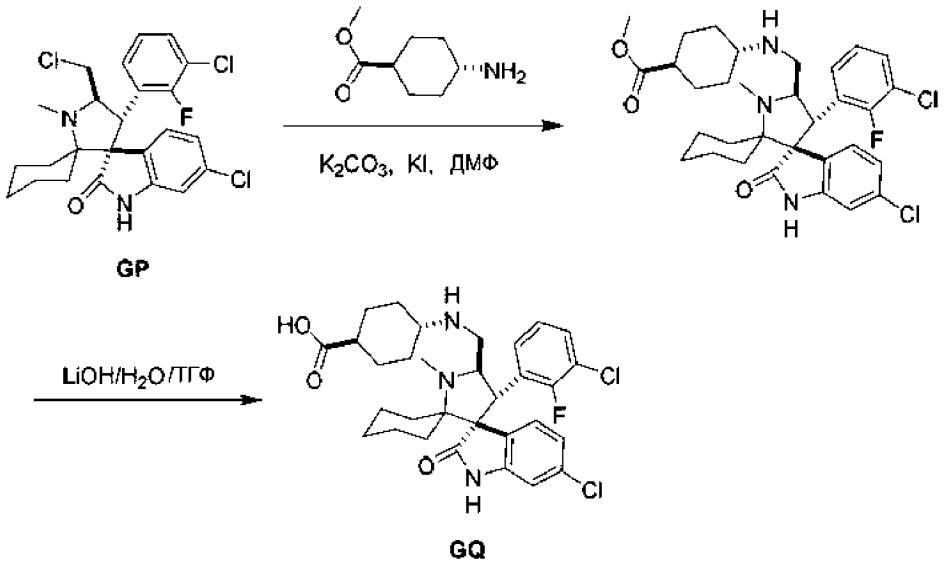
К смеси метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (800 мг, 1,63 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта DM) и ТГФ (10 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли $LiAlH_4$ (247 мг, 6,51 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакцию при 0°C останавливали путем добавления H_2O (0,24 мл), 15% раствора NaOH (0,24 мл) и H_2O (0,72 мл). Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (400 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

10,48-10,33 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 4,4, 11,2 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 4,0, 11,2 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,97 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,64-1,41 (m, 6H), 1,00-0,88 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 464,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)(хлорметил)метилдиспиро[BLAH]он

MsCl (96,4 мг, 842 мкмоля) по каплям добавляли к раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)(гидроксиметил)метилдиспиро[BLAH]она (300 мг, 647 мкмолей), ТЭА (131 мг, 1,29 ммоля) и ДМАП (6,33 мг, 51,8 мкмоля) в ДХМ (3,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакцию останавливали путем выливания смеси в холодный насыщенный водный раствор карбоната натрия (5,0 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3,0 мл×2). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение 4 (400 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 480,9 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]ил]метиламино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт GQ)



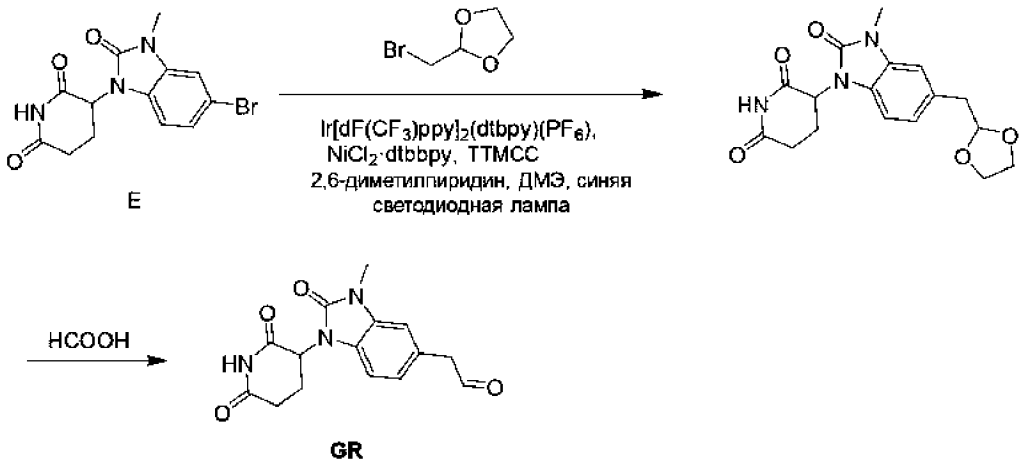
Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]ил]метиламино]циклогексанкарбоксилат

Смесь хлор-(3-хлор-2-фторфенил)(хлорметил)метилдиспиро[BLAH]она (250 мг, 519 мкмолей, промежуточный продукт GP), метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (301 мг, 1,56 ммоля, регистрационный № CAS: 61367-07-5), K_2CO_3 (143 мг, 1,04 ммоля) и KI (8,61 мг, 51,9 мкмоля) в ДМФ (4,0 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% ТФК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (60 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 602,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]ил]метиламино]циклогексанкарбоновая кислота

Смесь метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилоксодиспиро[BLAH]ил]метиламино]циклогексанкарбоксилата (50,0 мг, 83,0 мкмоля), $LiOH·H_2O$ (20,9 мг, 498 мкмолей) и NaOH (19,9 мг, 498 мкмолей) в MeOH (0,4 мл), H_2O (0,2 мл) и ТГФ (0,4 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 12 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли 2 н. раствор HCl до обеспечения pH = 6. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% ТФК в воде),от 0 до 90%] и получали искомое соединение (40 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 588,2 $(M+H)^+$.

2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетальдегид (промежуточный продукт GR)



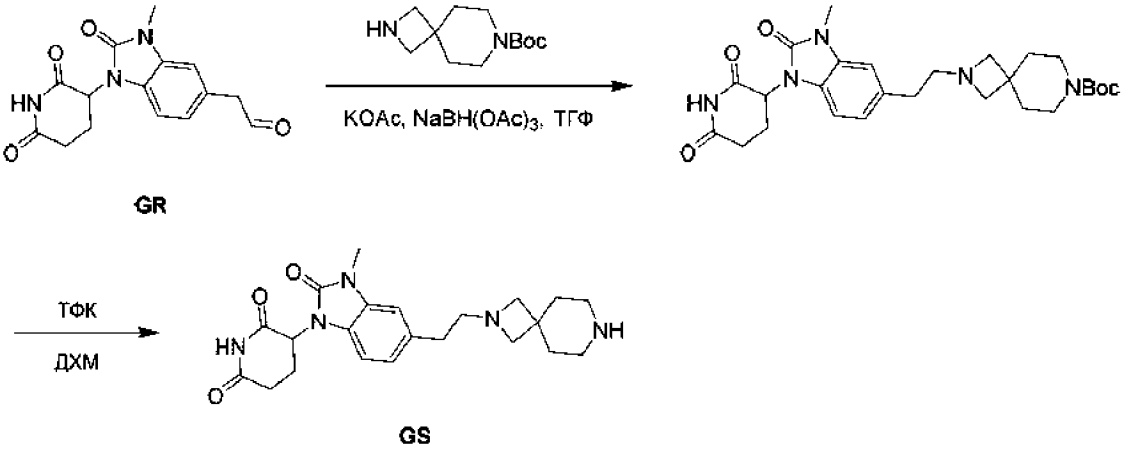
Стадия 1 - 3-[5-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (3,00 г, 8,87 ммоля, промежуточный продукт E), 2-(бромметил)-1,3-диоксолан (1,93 г, 11,5 ммоля, регистрационный № CAS: 4360-63-8), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (99,5 мг, 88,7 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (17,6 мг, 44,3 мкмоля), TTMCC (2,21 г, 8,87 ммоля), 2,6-диметилпиридин (1,90 г, 17,7 ммоля) в ДМЭ (87 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 40 Вт (455 нм) (расположенной на расстоянии 7 см) при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДМЭ. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан/этилацетат = от 0/1 до 1/1), концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,90 г, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 4,8, 11,6 Гц, 1H), 4,84 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,64-2,45 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 346,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетальдегид

К 3-[5-(1,3-диоксолан-2-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диону (500 мг, 1,45 ммоля) добавляли HCOOH (25 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления HCOOH. Искомое соединение (430 мг, выход 69%) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 302,3 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GS)



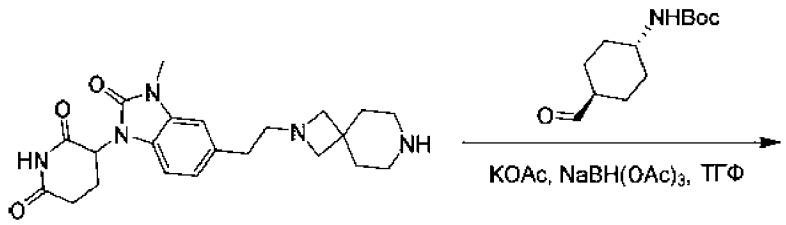
Стадия 1 - трет-Бутил-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору 2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетальдегида (430 мг, 1,43 ммоля, промежуточный продукт GR), трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (322 мг, 1,43 ммоля, регистрационный № CAS: 896464-16-7) и KOAc (840 мг, 8,56 ммоля) в ТГФ (50 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (907 мг, 4,28 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и получали искомое соединение (730 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 11,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,90-3,54 (m, 5H), 3,24 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,70-2,63 (m, 3H), 2,60 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,4 $(M+H)^+$.

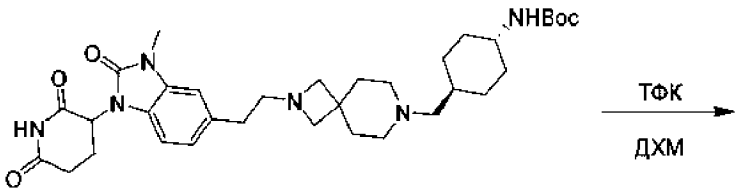
Стадия 2 - 3-[5-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

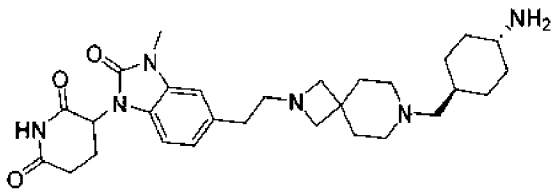
К раствору трет-бутил-2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (350 мг, 684 мкмоля) в ДХМ (7 мл) добавляли ТФК (1,4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФК и ДХМ. Искомое соединение (359 мг, выход 79%, соль с ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 412,2 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GT)



GS





GT

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамат

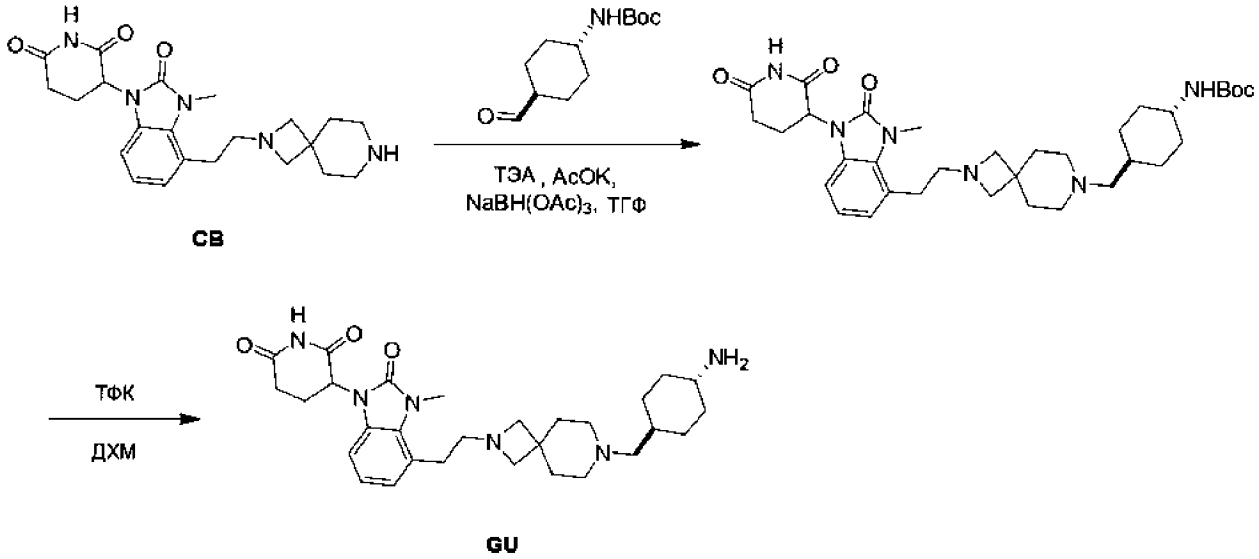
К раствору 3-[5-[2-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (359 мг, 683 мкмоля, соль с ТФК,

промежуточный продукт GS), трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамата (232 мг, 1,02 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-57-6) и KOAc (402 мг, 4,10 ммоля) в ТГФ (7 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (434 мг, 2,05 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК). Оставшийся водный раствор лиофилизировали и получали искомое соединение (300 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,33-3,24 (m, 6H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,63 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,77-1,66 (t, J = 13,2 Гц, 4H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 10H), 1,16-1,04 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 623,6 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамата (50,0 мг, 80,2 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоля, 0,50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и ТФК. Искомое соединение (50,0 мг, выход 88%, соль с ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 523,6 $(M+H)^+$.

3-[4-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GU)



Стадия 1 - N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамат

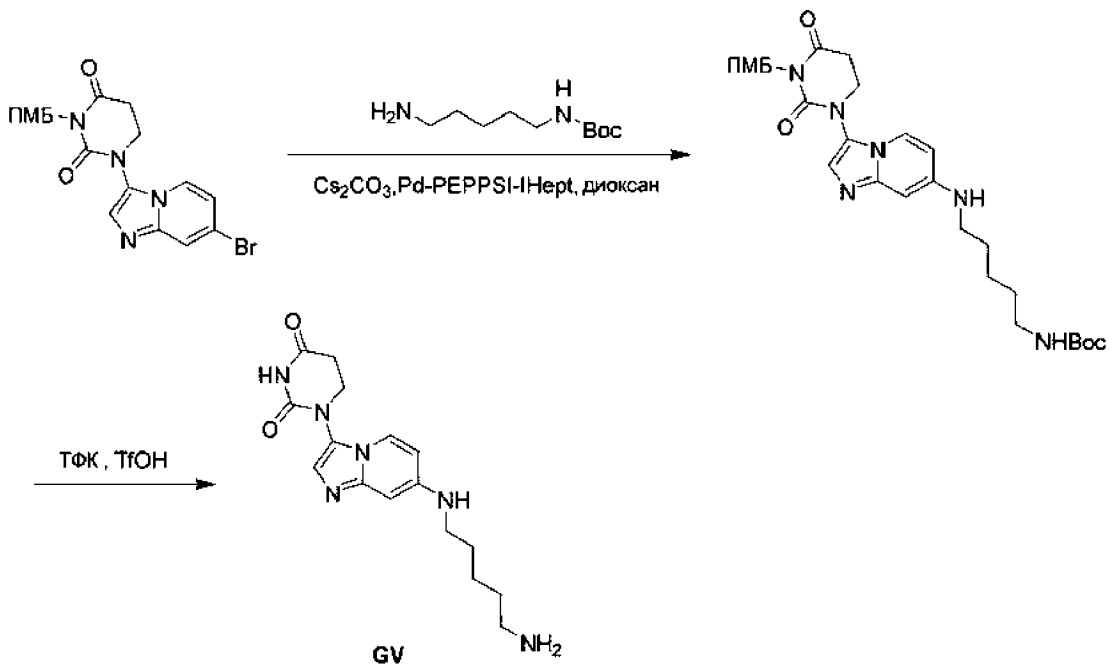
К смеси 3-[4-[2-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (100 мг, 190 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт CB) и ТГФ (5 мл) добавляли AcOK (112,1 мг, 1,14 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (43,3 мг, 190 мкмолей, регистрационный № CAS: 181308-56-5) и смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. Затем к смеси при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (121 мг, 571 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 623,6 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[4-[2-[7-[(4-Аминоциклогексил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]циклогексил]карбамата (80,0 мг, 128 мкмолей) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч.

После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Искомое соединение (80,0 мг, 126 мкмолей, выход 97,8%, соль с ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 523,3 $(M+H)^+$.

1-[7-(5-Аминопентиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт GV)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]амино]пентил]карбамат

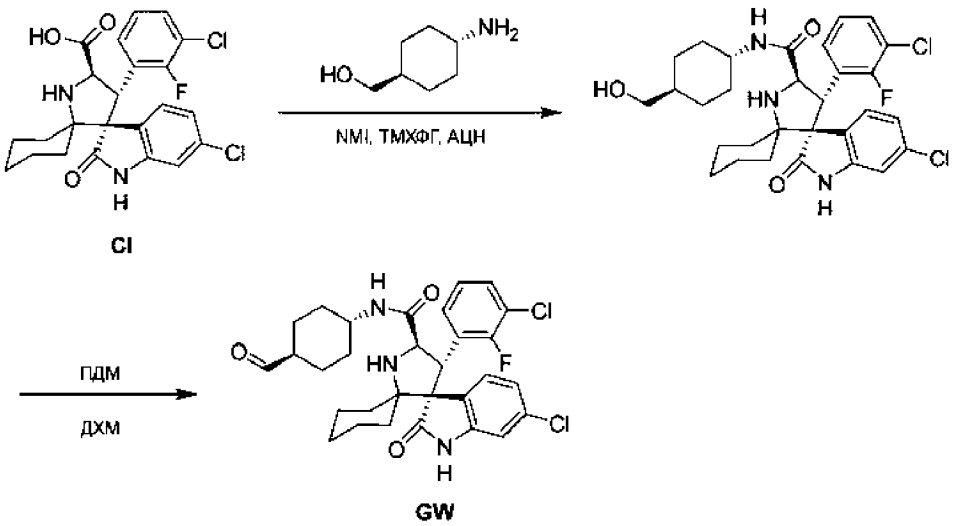
Смесь 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (400 мг, 931 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта ER), трет-бутил-N-(5-аминопентил)карбамата (377 мг, 1,86 ммоля, регистрационный № CAS: 51644-96-3), Cs_2CO_3 (607 мг, 1,86 ммоля) и Pd-PEPPSI-IHept (70,0 мг, 18,4 мкмоля) в диоксане (20 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (476 мг,

выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 6,79 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,82 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,92 (q, J = 6,4 Гц, 3H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,43 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 551,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[7-(5-Аминопентиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-N-[5-[[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]амино]пентил]карбамата (456 мг, 828 мкмолей) в ТФК (1,89 г, 16,5 ммоля) добавляли TfOH (124 мг, 828 мкмолей). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт (400 мг, выход 100%, соль с TfOH) в виде черного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 331,2 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-формилциклогексил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт GW)



Cl

GW

Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

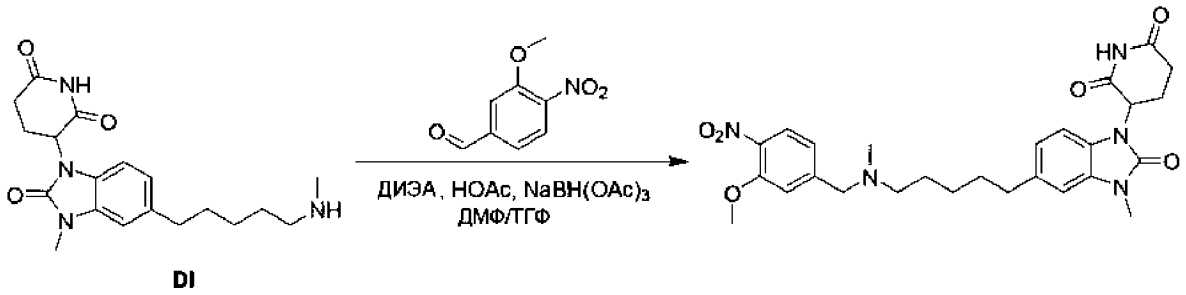
К смеси (4-аминоциклогексил)метанола (139 мг, 1,08 ммоля, регистрационный № CAS: 1467-84-1), хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (500 мг, 1,08 ммоля,

промежуточный продукт CI) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфата (302 мг, 1,08 ммоля) в АЦН (20 мл) добавляли 1-метилимидазол (2,66 г, 32,4 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (600 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,78-6,67 (m, 1H), 4,96-4,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,17 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,73 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,66-1,48 (m, 6H), 1,29-1,18 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,07-0,95 (m, 2H), 0,94-0,84 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 576,4 $(M+H)^+$.

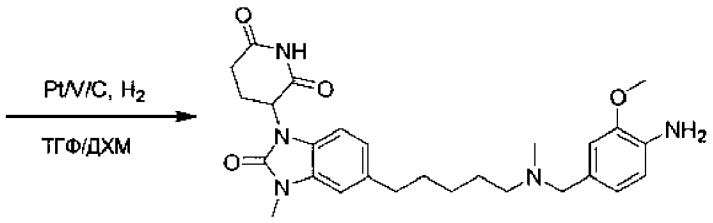
Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-формилциклогексил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамида (600 мг, 1,04 ммоля) в ДХМ (3 мл) добавляли ПДМ (531 мг, 1,25 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 36-66%) и получали остаток и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 12%) в виде белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,57 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,97-1,69 (m, 6H), 1,64-1,40 (m, 6H), 1,39-1,21 (m, 5H), 1,04-0,87 (m, 1H), 0,84-0,74 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 572,1 $(M+H)^+$.

3-[5-[5-[(4-Амино-3-метоксифенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GX)



DI



GX

Стадия 1 - 3-[5-[5-[(3-Метокси-4-нитрофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

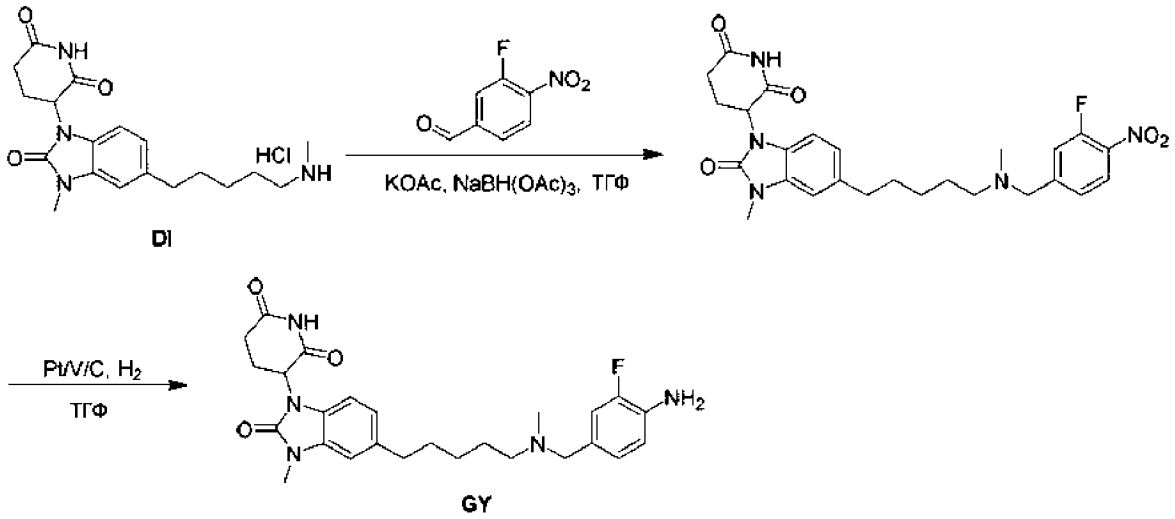
К смеси 3-метокси-4-нитробензальдегида (227 мг, 1,26 ммоля, регистрационный № CAS: 80410-57-7) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (10 мл) и ДМФ (2 мл), добавляли ДИЭА (162 мг, 1,26 ммоля) до обеспечения pH = 8. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли AcOH (75,4 мг, 1,26 ммоля) до обеспечения pH = 6. Смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 3-[3-метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (450 мг, 1,26 ммоля, промежуточный продукт DI). Затем одной порцией добавляли $NaBH(OAc)_3$ (532 мг, 2,51 ммоля) и полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (290 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 524,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[5-[(4-Амино-3-метоксифенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Раствор 3-[5-[5-[(3-метокси-4-нитрофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (290 мг, 553 мкмоля) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (10 мл) и ДХМ (10 мл), добавляли Pt/V/C

(101 мг, 387 мкмолей). Смесь трижды продували с помощью H_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (230 мг, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 494,3 $(M+H)^+$.

3-[5-[5-[(4-Амино-3-фторфенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GY)



Стадия 1 - 3-[5-[5-[(3-Фтор-4-нитрофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

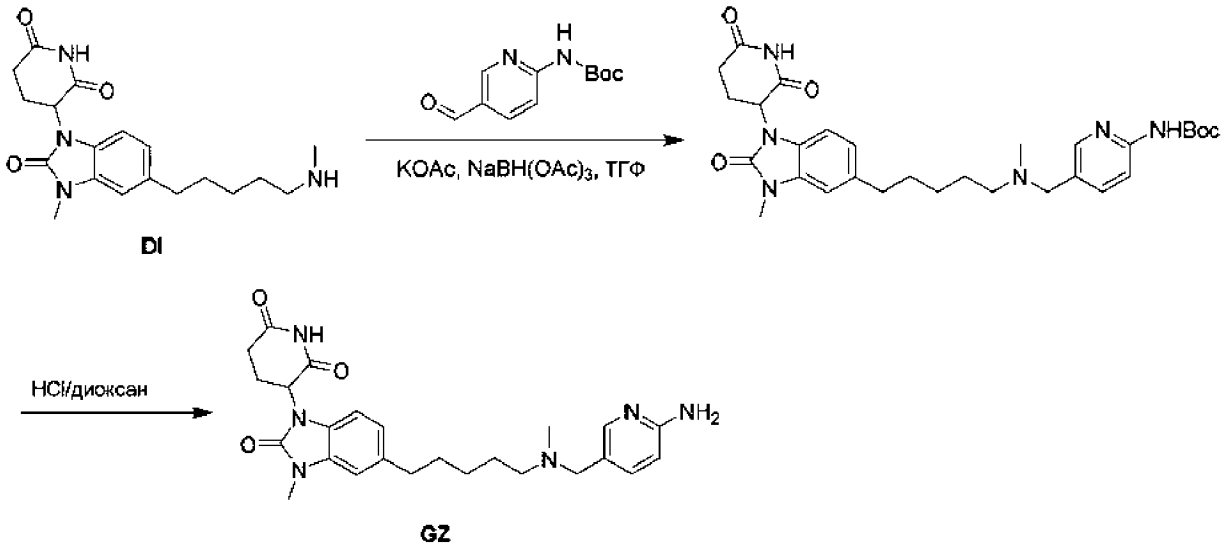
К раствору 3-[3-метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 557 мкмолей, промежуточный продукт DI) в ТГФ (5,0 мл) и ДМФ (0,5 мл) добавляли KOAc (273 мг, 2,79 ммоля). Полученную смесь перемешивали в течение 0,25 ч, затем добавляли 3-фтор-4-нитробензальдегид (94,3 мг, 557 мкмолей, регистрационный № CAS: 160538-51-2). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч. Затем к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (236 мг, 1,12 ммоля), затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (160 мг, выход 56%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,08 (s, 1H), 8,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,12 (dq, J = 4,8, 7,2 Гц, 4H), 2,06-1,96 (m,

2H), 1,78 (td, J = 3,4, 6,8 Гц, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,3 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[5-[(4-Амино-3-фторфенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Раствор 3-[5-[5-[(3-фтор-4-нитрофенил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (80,0 мг, 156 мкмолей), Pt/V/C (15,4 мг, 156 мкмолей) в ТГФ (0,5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 79%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 482,4 $(M+H)^+$.

3-[5-[5-[(6-Амино-3-пиридил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт GZ)



DI

GZ

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[5-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-2-пиридил]карбамат

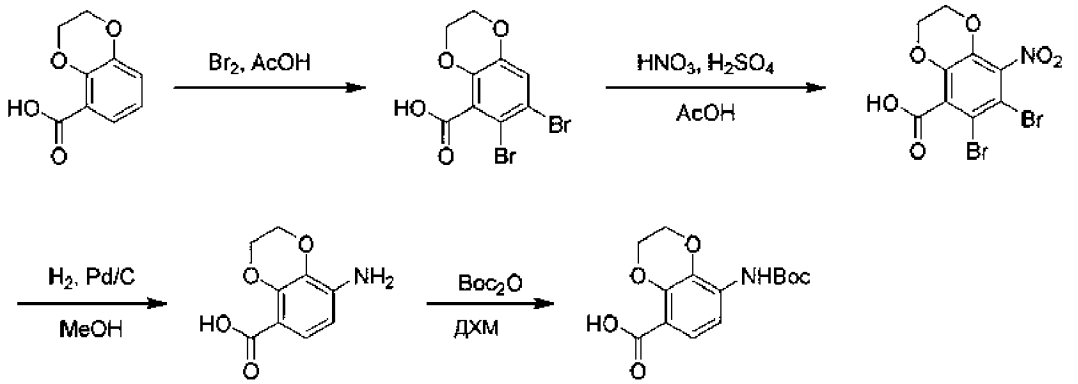
К раствору 3-[3-метил-5-[5-(метиламино)пентил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (230 мг, 641 мкмоль, промежуточный продукт DI) в ДМФ (1,0 мл) и ТГФ (5,0 мл), добавляли KOAc (314 мг, 3,21 ммоля). Полученную смесь перемешивали в течение 0,25 ч. Затем добавляли трет-бутил-N-(5-формил-2-пиридил)карбамат (142 мг, 641 мкмоль, регистрационный № CAS: 199296-40-7). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч. Затем к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (272 мг, 1,28 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 7,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ

с обращенной фазой (0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 565,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[5-[(6-Амино-3-пиридил)метилметиламино]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (соль с HCl)

К раствору трет-бутил-N-[5-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-2-пиридил]карбамата (55,0 мг, 97,4 мкмоля) в ДХМ (5,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (1 мл, 4М) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (48,0 мг, выход 98%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 465,3 $(M+H)^+$.

5-(трет-Бутоксикарбониламино)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт HA)



HA

Стадия 1 - 6,7-Дибром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновая кислота

К раствору 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновой кислоты (5,00 г, 27,7 ммоля, регистрационный № CAS: 4442-53-9) в AcOH (50 мл) при 25°C по каплям добавляли Br_2 (13,3 г, 83,2 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (2,00 г, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,85-13,55 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,30 (s, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 336,7 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 6,7-Дибром-5-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота

К раствору 6,7-дибром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновой кислоты (1,80 г, 5,33 ммоля) в AcOH (27 мл) при 0°C добавляли H_2SO_4 (18 мл). Затем при 0°C по каплям добавляли HNO_3 (671 мг, 10,6 ммоля). Затем смесь нагревали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (1,90 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,01 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 2H).

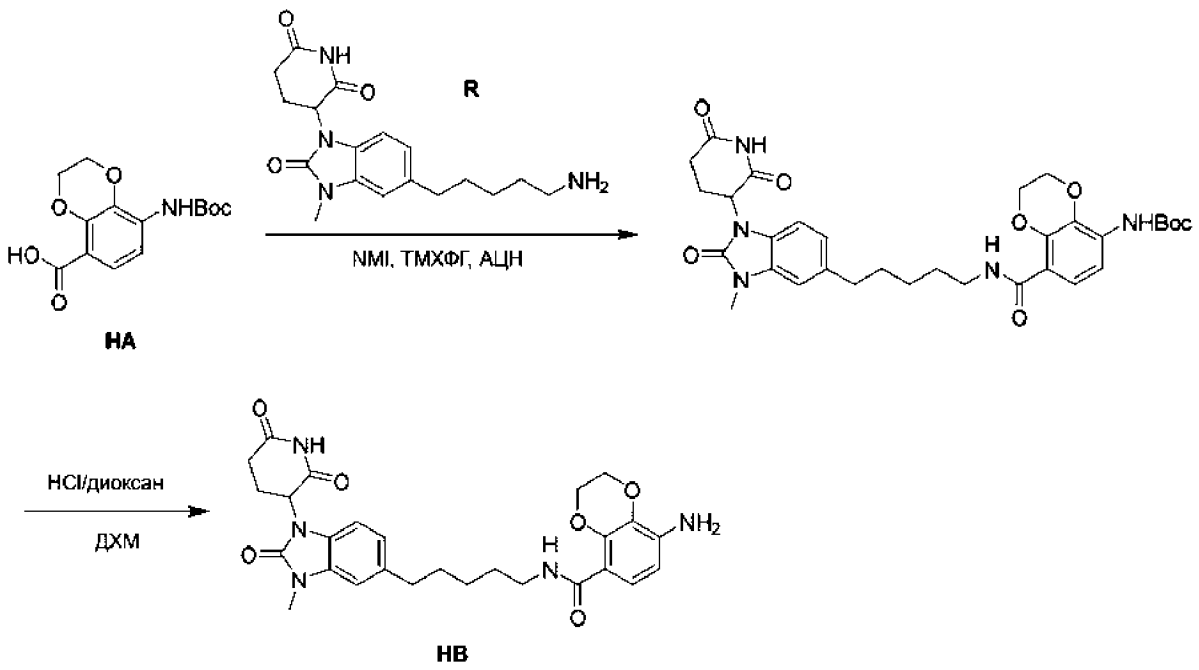
Стадия 3 - 5-Амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота

К раствору 6,7-дибром-5-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновой кислоты (900 мг, 2,35 ммоля) в H_2O (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (300 мг, 10 мас.%) и Na_2CO_3 (124 мг, 1,18 ммоля). Суспензию дегазировали и трижды продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 МПа) при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (300 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 196,0 $(M+H)^+$.

Стадия 4 - 5-(трет-Бутоксикарбониламино)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота

К раствору 5-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновой кислоты (300 мг, 1,54 ммоля) в ДХМ (12 мл) добавляли Boc_2O (503 мг, 2,31 ммоля) и ТЭА (466 мг, 4,61 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (120 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,22 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,33-4,23 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

5-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоксамид (промежуточный продукт HB)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[8-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]карбамат

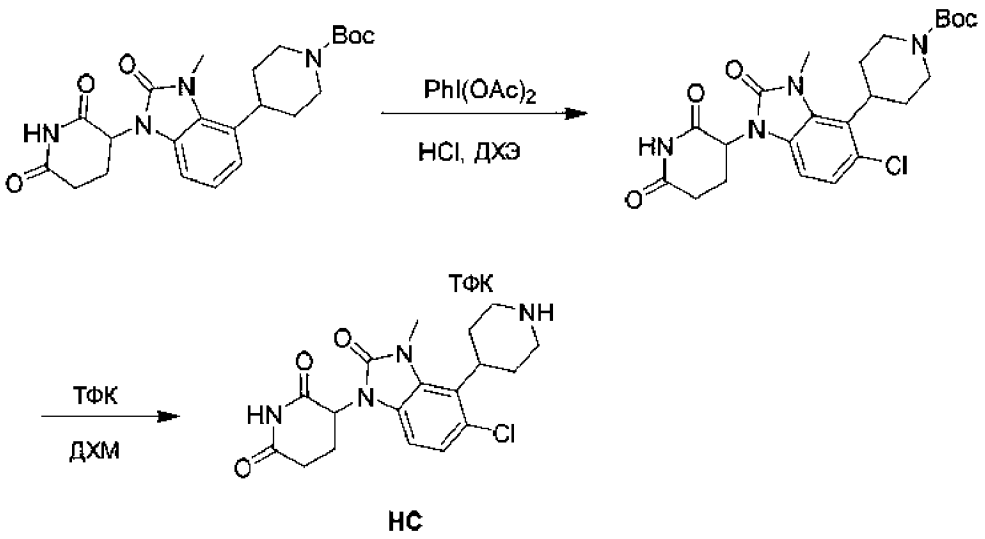
К раствору 5-(трет-бутоксикарбониламино)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновой кислоты (100 мг, 338 мкмолей, промежуточный продукт HA) и 3-[5-(5-аминопентил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (128 мг, 338 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт R) в АЦН (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (834 мг, 10,2 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (190 мг, 677 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (80 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 522,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 5-Амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоксамид

К раствору трет-бутил-N-[8-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилкарбамоил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]карбамата (70,0 мг, 112 мкмолей) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор

HCl/диоксан (4 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (60 мг, выход 95%, соль с HCl) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 522,2 $(M+H)^+$.

3-[5-Хлор-3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HC)



HC

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[5-хлор-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат

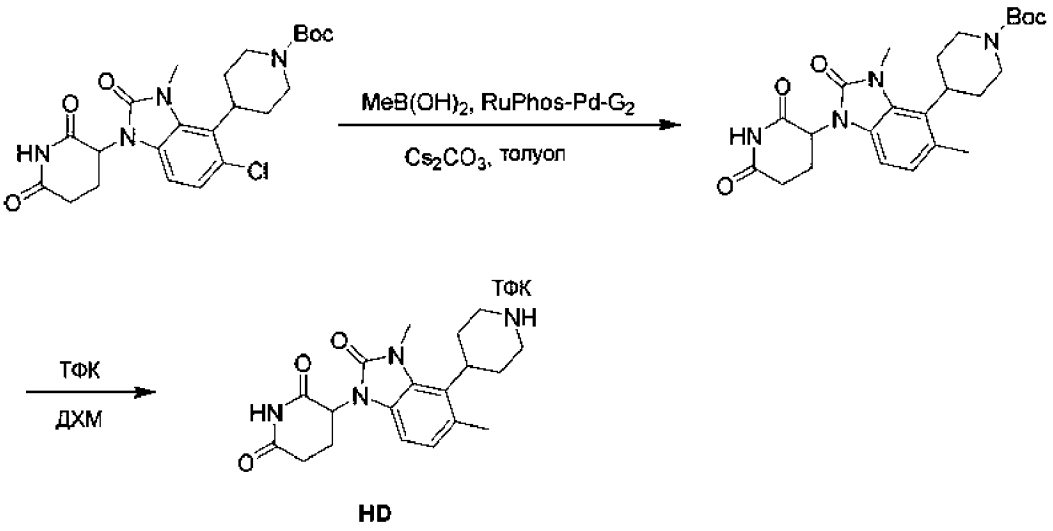
К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,26 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта BC) в ДХЭ (50,0 мл) добавляли $PhI(OAc)_2$ (727 мг, 2,26 ммоля) и HCl (1 М, 11,30 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×50 мл) и насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2×50 мл). Органический слой промывали рассолом (2×50 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH, 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH]; B, %: 1-40%, 15 мин) и получали искомое соединение (250 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$-d) δ 8,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,18 (dd, J = 4,4, 12,0 Гц, 1H), 4,42-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,90-2,65 (m, 6H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-[5-Хлор-3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[5-хлор-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 62,9 мкмоля) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоля, 0,50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (30,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 377,3 $(M+H)^+$.

3-[3,5-Диметил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HD)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3,5-диметил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат

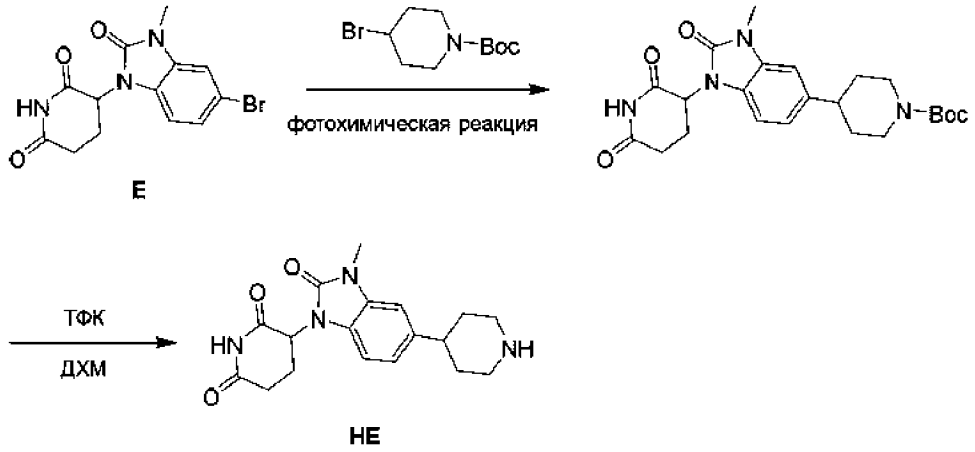
К смеси трет-бутил-4-[5-хлор-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (95,0 мг, 199 мкмолей, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта HC) и толуола (4 мл) добавляли $MeB(OH)_2$ (238 мг, 3,98 ммоля), Cs_2CO_3 (194 мг, 597 мкмолей) и [2-(2-аминофенил)фенил]хлорпалладийдициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (15,4 мг, 19,9 мкмоля). Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакционную

смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм, условия: вода (0,225% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 479,1 $(M+Na)^+$.

Стадия 2 - 3-[3,5-Диметил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3,5-диметил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (20,0 мг, 43,8 мкмоля) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоля, 0,5 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 357,0 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HE)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат

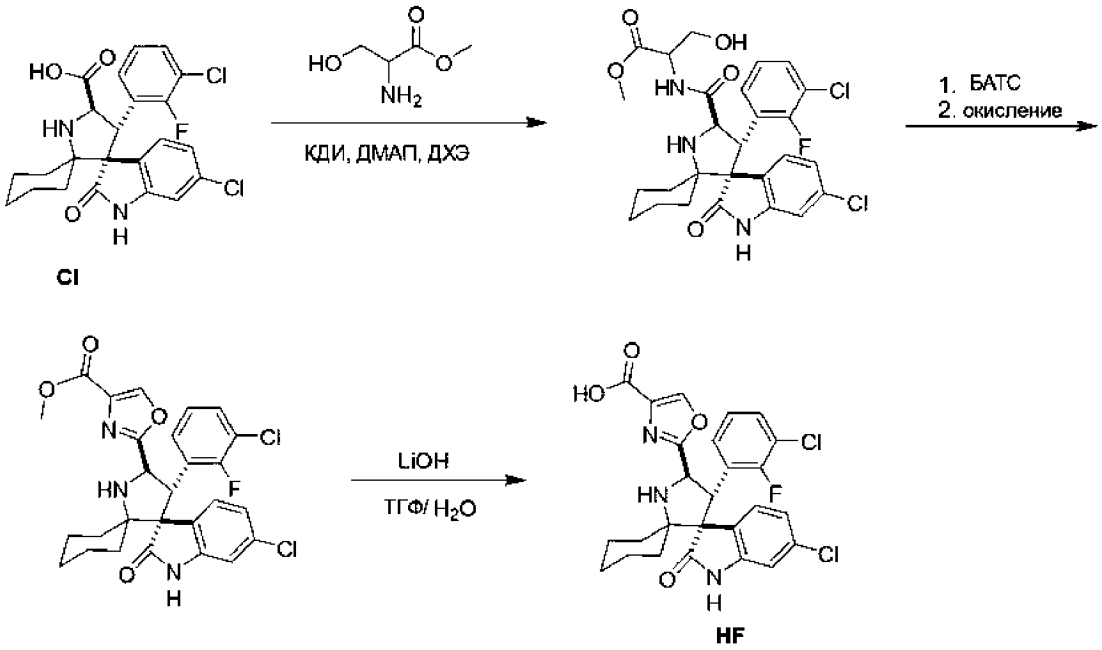
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (1,02 г, 3,84 ммоля, регистрационный № CAS: 180695-79-8), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (33,18 мг, 29,57 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (5,88 мг, 14,7 мкмоля), ТТМСС (735 мг, 2,96 ммоля), 2,6-диметилпиридин (633,75 мг, 5,91 ммоля) в ДМЭ (15 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием

синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт (455 нм) (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и получали искомое соединение (1,13 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18-10,94 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 4H), 1,75 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,55 (dq, J = 4,0, 12,4 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 443,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 338 мкмолей) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (773 мг, 6,78 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (150 мг, выход 96,95%, соль с ТФК) в виде бесцветного масла; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 343,1 $(M+H)^+$.

2-[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]ил]оксазол-4-карбоновая кислота (промежуточный продукт HF)



Стадия 1 - Метил-2-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-3-гидроксипропаноат

Раствор КДИ (1,05 г, 6,47 ммоля), ДМАП (263 мг, 2,16 ммоля) и АГПК (2-амино-3-гидроксипропановая кислота, 1,39 г, 10,7 ммоля) при 50°C добавляли к суспензии хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (1 г, 2,16 ммоля, промежуточный продукт CI) в ДХЭ (20 мл). Через 30 мин добавляли метил-(2R)-2-амино-3-гидроксипропаноатгадрохлорид (1,68 г, 10,7 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (600 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77-7,60 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 1,9, 8,1 Гц, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,61-4,37 (m, 4H), 4,19-3,97 (m, 2H), 1,76-1,42 (m, 6H), 1,36-1,10 (m, 3H), 1,04-0,89 (m, 1H).

Стадия 2 - Метил-2-[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]ил]оксазол-4-карбоксилат

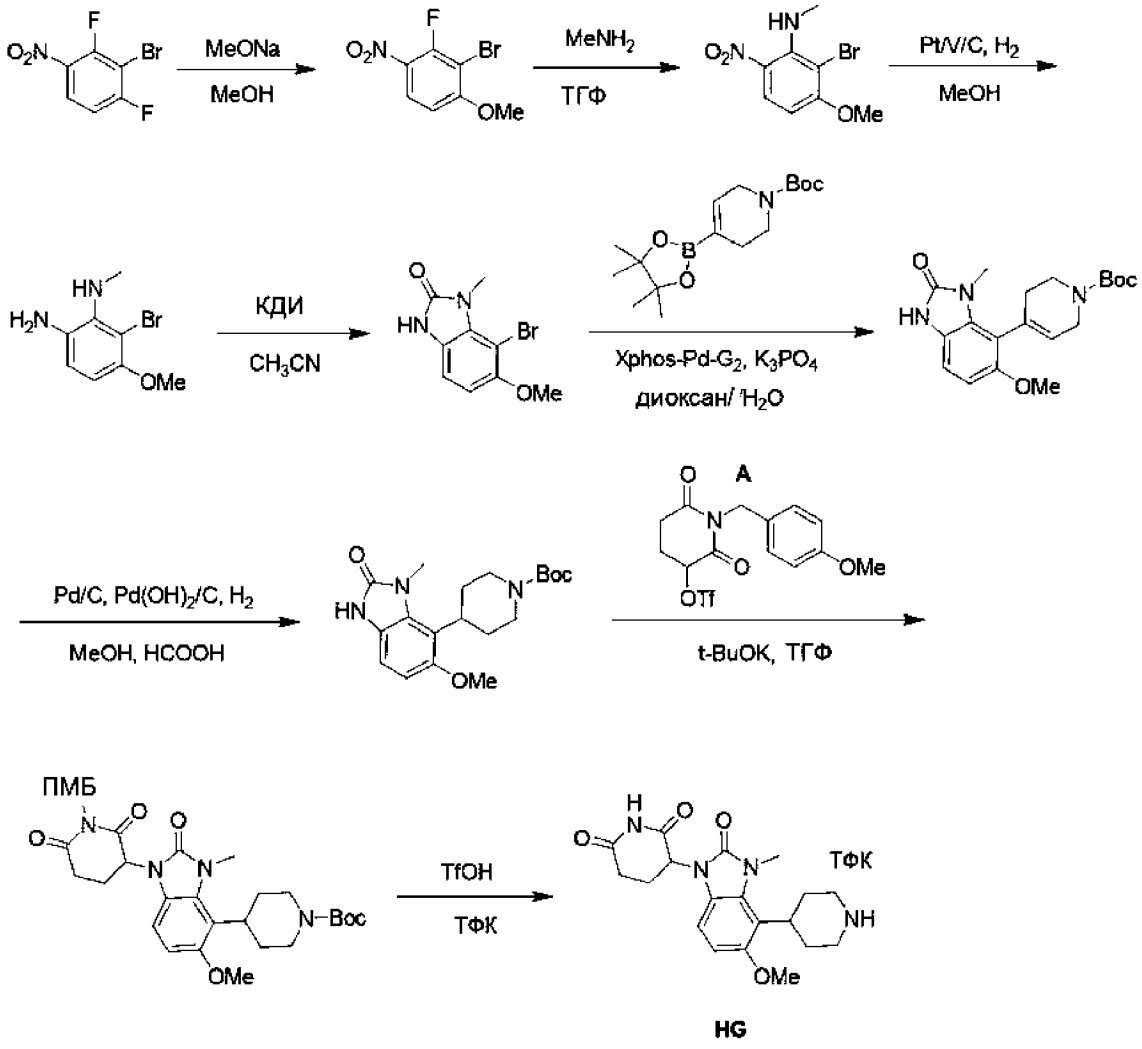
При -20°C 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ4-сульфанил)этанамин (бис(2-метоксиэтил)аминотрифторид серы, БАТС, 303 мг, 1,37 ммоля) добавляли к раствору метил-2-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-3-гидроксипропаноата (300 мг, 531 мкмоль) в ТГФ (6 мл). Через 30 мин добавляли бром(трихлор)метан (6,03 г, 30,4 ммоля) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (2,42 г, 15,9 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (25 мг, выход 6,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 544,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 2-[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]ил]оксазол-4-карбоновая кислота

К раствору метил-2-[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]ил]оксазол-4-карбоксилата (20,0 мг, 36,7 мкмоля) в ТГФ (1,5 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (40,0 мг, 953

мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (10,0 мг, выход 43,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

3-(5-Метокси-3-метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HG)



Стадия 1 - 2-Бром-3-фтор-1-метокси-4-нитробензол

К раствору 2-бром-1,3-дифтор-4-нитробензола (1 г, 4,20 ммоля, регистрационный № CAS: 103977-78-2) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли MeONa (226 мг, 4,20 ммоля). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу

отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали с ПЭ:ЭА = 20:1 (20 мл) и получали искомое соединение (130 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 1,6, 9,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H).

Стадия 2 - 2-Бром-3-метокси-N-метил-6-нитроанилин

К раствору 2-бром-3-фтор-1-метокси-4-нитробензола (3 г, 12,00 ммоля) в ТГФ (10 мл) добавляли 30% раствор $MeNH_2$ (1,86 г, 18,00 ммоля) в EtOH и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) и получали искомое соединение (3 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 3H).

Стадия 3 - 6-Бром-5-метокси-N1-метилбензол-1,2-диамин

К раствору 2-бром-3-метокси-N-метил-6-нитроанилина (100 мг, 383 мкмоля) в MeOH (5 мл) добавляли Pt/V/C (30,0 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80 мг, выход 90%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Стадия 4 - 7-Бром-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору 3-бром-4-метокси-N2-метилбензол-1,2-диамина (1,7 г, 7,36 ммоля) в CH_3CN (30 мл) добавляли КДИ (1,79 г, 11,03 ммоля) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме для удаления MeCN, затем добавляли H_2O (20 мл). Смесь фильтровали и получали осадок на фильтре. Осадок на фильтре растирали со смесью ПЭ:ЭА состава 3:1 (40 мл) и получали искомое соединение (1,7 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

Стадия 5 - трет-Бутил-4-(5-метокси-3-метил-2-оксо-2, 3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5, 6- дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Раствор 4-бром-5-метокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (300 мг, 1,17 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (541 мг, 1,75 ммоля, регистрационный № CAS: 286961-14-6), Xphos-PD-G2 (91,8 мг, 116 мкмолей) и K_3PO_4 (495 мг, 2,33 ммоля) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (130 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,60 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,52 (s, 10H).

Стадия 6 - трет-Бутил-4-(5-метокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(5-метокси-3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин -1-карбоксилата (100 мг, 278 мкмолей) в HCOOH (0,05 мл) и MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C(50 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт-сила/дюйм^2) при 60°C в течение 48 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 7 - трет-Бутил-4-(5-метокси-1-(1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

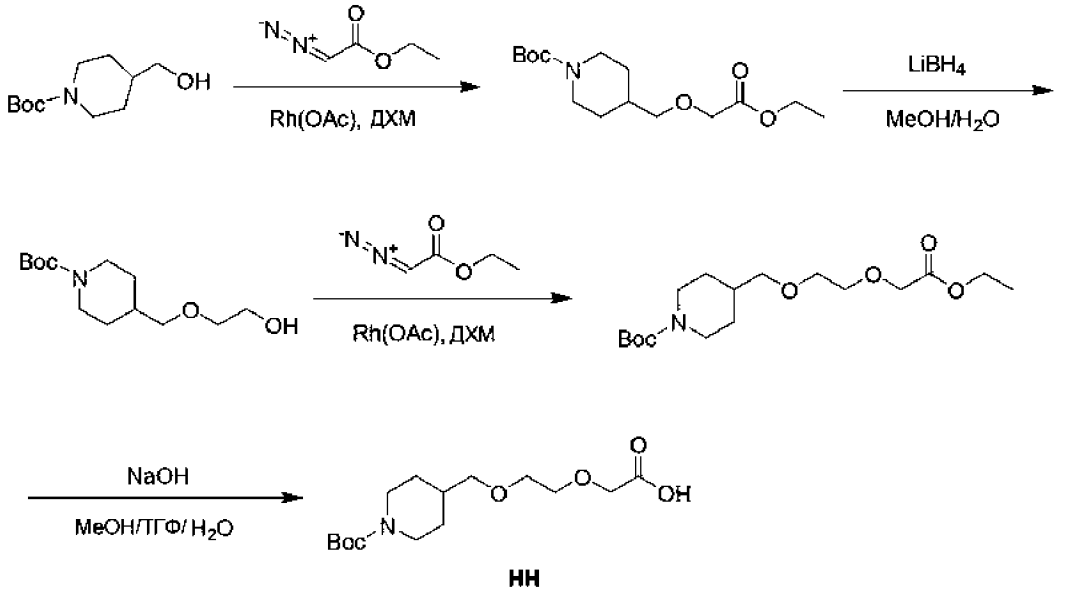
К раствору трет-бутил-4-(5-метокси-3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 193 мкмоля) и t-BuOK (43,4 мг, 387 мкмолей) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (147 мг, 387 мкмолей, промежуточный продукт A) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали

при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали рассолом (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА =3:2, Rf (коэффициент удерживания) = 0,3) и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 4H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 8 - 3-(5-Метокси-3-метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

Раствор трет-бутил-4-[5-метокси-1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 101 мкмоль) в ТФК (1 мл) и TfOH (0,2 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) АЦН]; B, %: 2-32%, 10 мин) и получали искомое соединение (25 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 373,0 $(M+H)^+$.

2-[2-[(1-трет-Бутоксикарбонил-4-пиперидил)метокси]этокси]уксусная кислота (промежуточный продукт HH)



HH

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[(2-этокси-2-оксоэтокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 46,4 ммоля, регистрационный № CAS: 123855-51-6) и $Rh(OAc)_2$ (513 мг, 2,32 ммоля) в ДХМ (80 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (7,95 г, 69,6 ммоля, регистрационный № CAS: 623-73-4) в ДХМ (30 мл). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 12 ч. После завершения смесь выливали в воду (80 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (13,0 г, выход 92%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,25-4,15 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,92 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,63 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,08-0,96 (m, 2H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-(2-гадроксиэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[(2-этокси-2-оксоэтокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,32 ммоля) в MeOH (10 мл) и H_2O (1,0 мл) при 0°C добавляли $LiBH_4$ (216 мг, 9,95 ммоля). Затем смеси давали нагреться до 20°C и ее перемешивали при 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (40 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток и получали искомое соединение (720 мг, выход 83%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,55 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,24 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,64 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,07-0,92 (m, 2H).

Стадия 3 - трет-Бутил-4-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

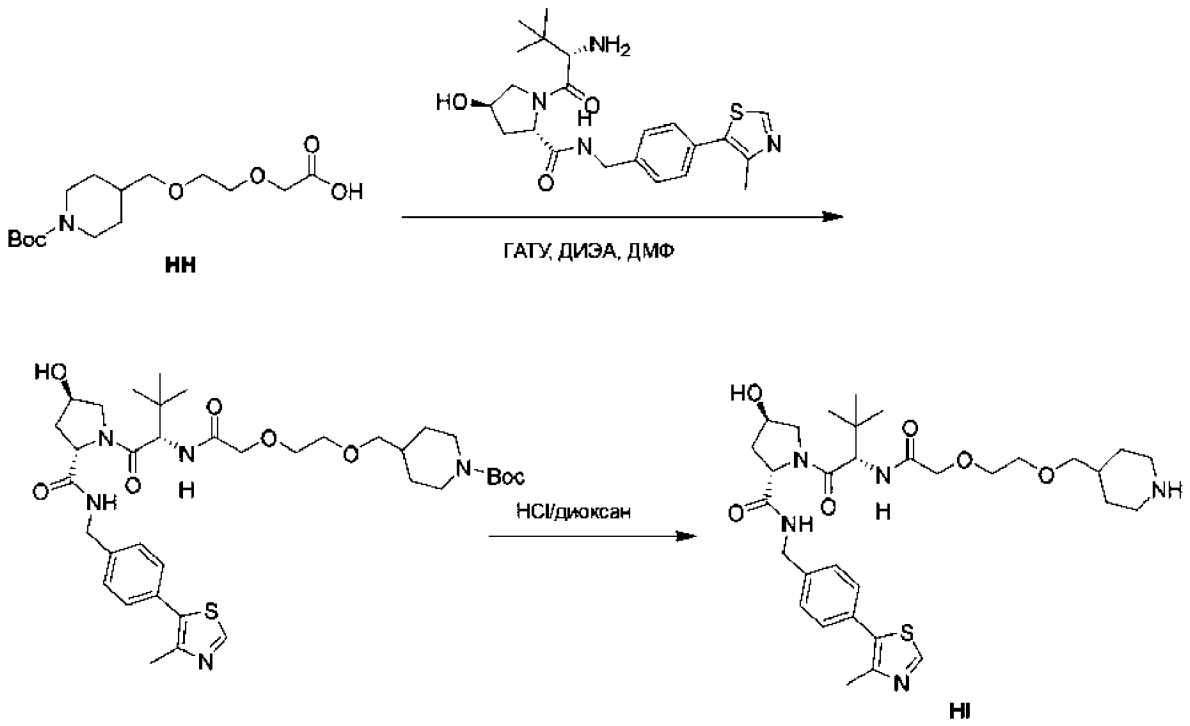
К раствору трет-бутил-4-(2-гадроксиэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,70 ммоля) и $Rh(OAc)_2$ (59 мг, 269 мкмолей) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (461 мг, 4,05 ммоля) в ДХМ (10 мл). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 12 ч.

После завершения смесь выливали в воду (80 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (623 мг, выход 66%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,26-4,19 (m, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,32 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,27 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 2H).

Стадия 4 - 2-[2-[(1-трет-Бутоксикарбонил-4-пиперидил)метокси]этокси]уксусная кислота

К раствору трет-бутил-4-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 1,59 ммоля) в ТГФ (5,0 мл), MeOH (5,0 мл) и H_2O (2,0 мл) добавляли NaOH (318 мг, 7,96 ммоля) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждали до 20°C и значение pH устанавливали равным 5-6, затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (425 мг, выход 84%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99-7,57 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,35 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,71 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,19-1,07 (m, 2H).

(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-Диметил-2-[[2-[2-(4-piperidylmethoxy)этокси]ацетил]амино]бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт HI)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксоэтокси]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

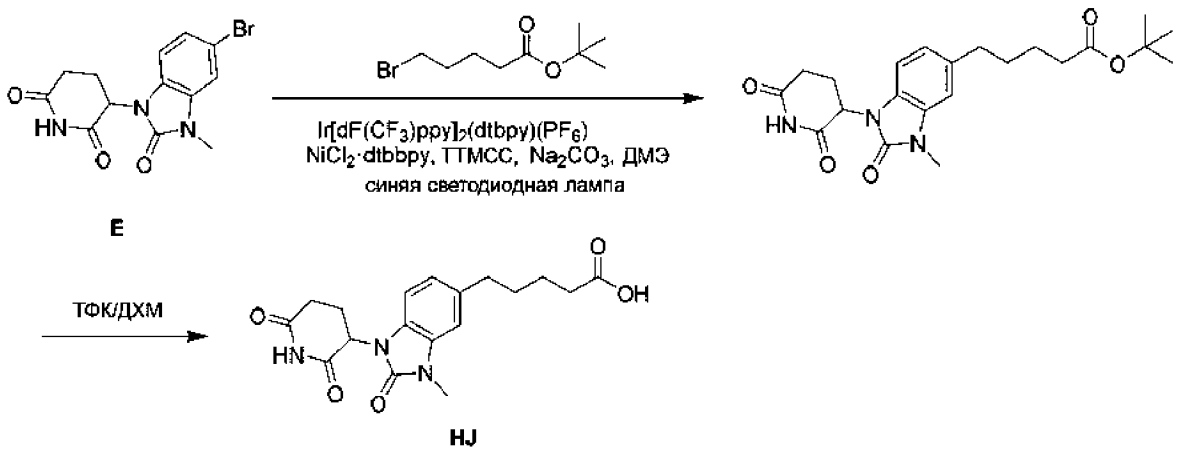
К раствору 2-[2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метокси]этокси]уксусной кислоты (200 мг, 630 мкмолей, промежуточный продукт HH) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (271 мг, 630 мкмолей) в ДМФ (5,0 мл) добавляли ДИЭА (407 мг, 3,15 ммоля) и ГАТУ (263 мг, 693 мкмоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (15 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (340 мг, выход 73%) в виде желтого масла. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 730,6 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-Диметил-2-[[2-[2-(4-piperidylmethoxy)этокси]ацетил]амино]бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

К раствору трет-бутил-4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-гидрокси-2[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-

диметилпропил]амино]-2-оксоэтокси]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 137 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 98%, соль с HCl) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 630,6 $(M+H)^+$.

5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентановая кислота (промежуточный продукт HJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентаноат

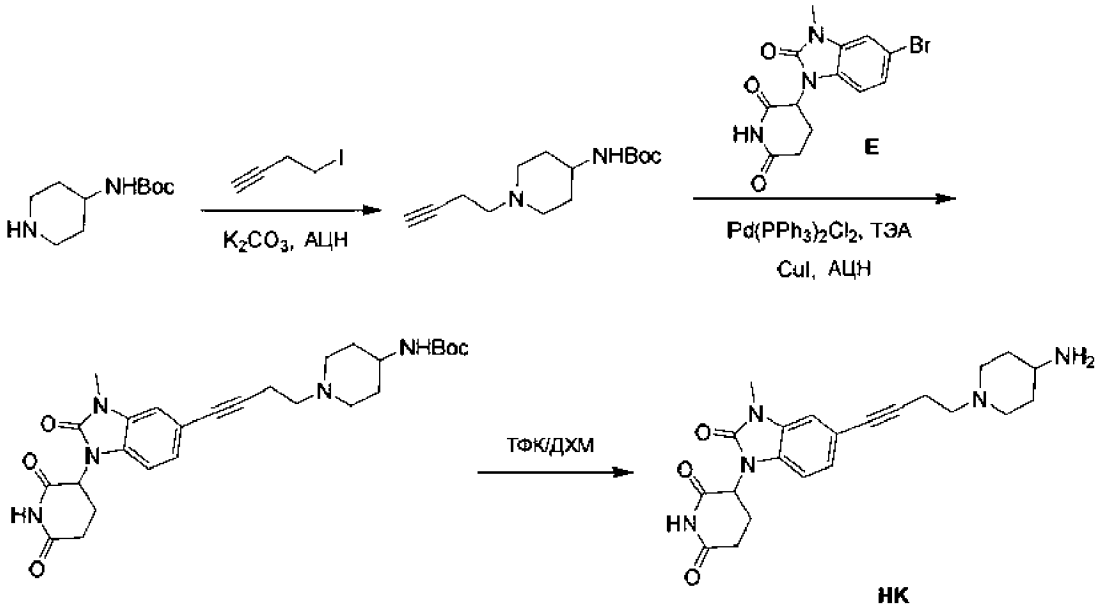
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-5-бромпентаноат (455 мг, 1,92 ммоля, регистрационный № CAS: 88987-42-2), бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридий(1+)-4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридингексафторфосфат (16,5 мг, 14,7 мкмоля), комплекс 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин - хлорид никеля(II) (2,94 мг, 7,39 мкмоля), бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (367 мг, 1,48 ммоля, 456 мкл), 2,6-диметилпиридин (316 мг, 2,96 ммоля, 344 мкл) в ДМЭ (15 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный

эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1) и получали искомое соединение (470 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,40 (s, 5H), 3,31 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 4H), 1,37 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 831,3 $(M*2+H)^+$.

Стадия 2 - 5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентановая кислота

К смеси трет-бутил-трет-бутил-5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентаноата (200 мг, 481 мкмоль) и ДХМ (2 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (1,08 г, 9,45 ммоля, 0,7 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 676,2 $(M+H)^+$.

3-[5-[4-(4-Амино-1-пиперидил)бут-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт НК)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-(1-бут-3-инил-4-пиперидил)карбамат

К раствору трет-бутил-N-(4-пиперидил)карбамата (1,00 г, 4,99 ммоля, регистрационный № CAS: 73874-95-0) в АЦН (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,07 г, 14,9 ммоля) и 4-йодбут-1-ин (898 мг, 4,99 ммоля, регистрационный № CAS: 43001-2-8). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/MeOH = от 1:0 до 95:1) и получали искомое соединение (500 мг, 1,98 ммоля, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 4,42 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,84 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,14 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 1,97 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 1,93 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,36 (m, 2H).

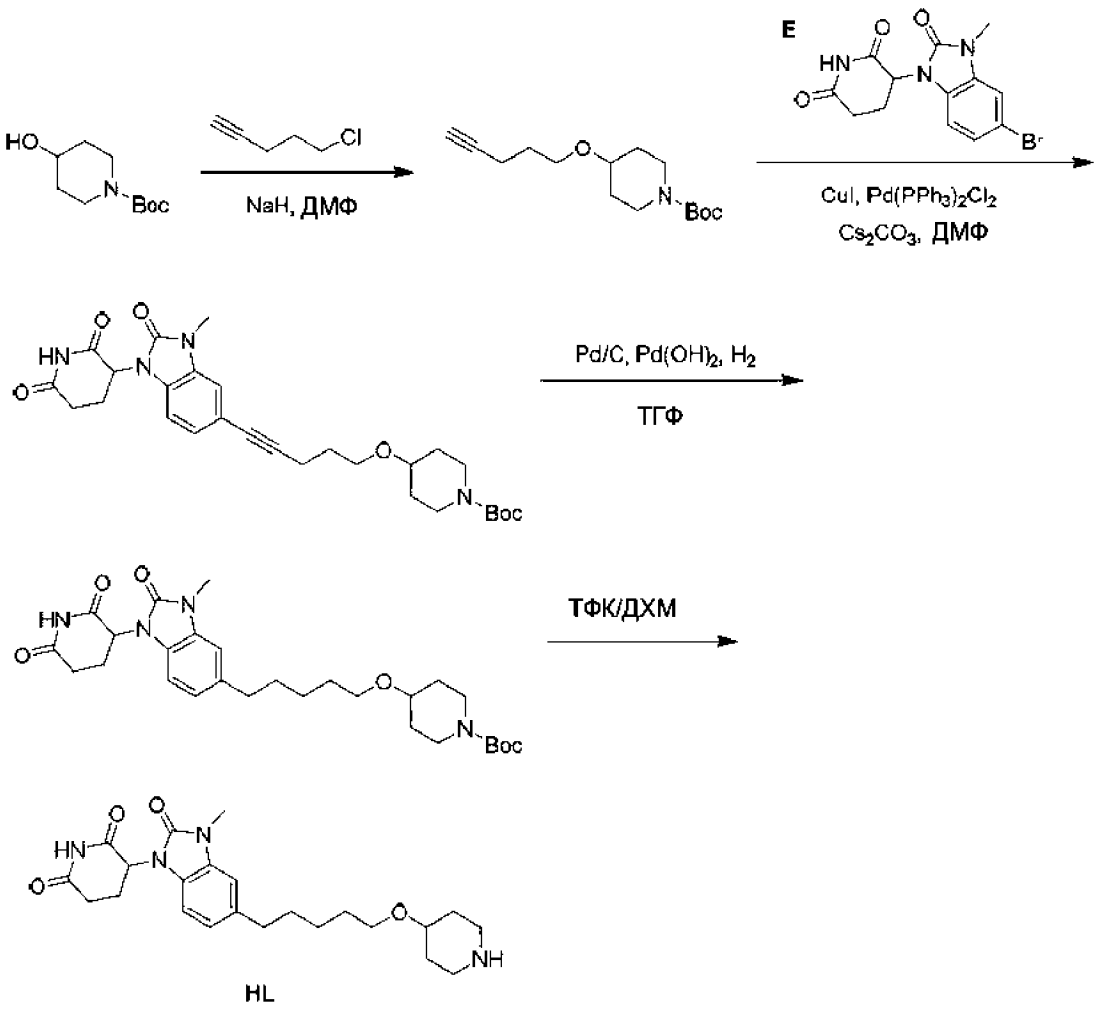
Стадия 2 - трет-Бутил-N-[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-(1-бут-3-инил-4-пиперидил)карбамата (450 мг, 1,78 ммоля) в АЦН (10 мл) добавляли CuI (16,9 мг, 89,1 мкмоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 178 мкмолей), ТЭА (902 мг, 8,92 ммоля) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (603 мг, 1,78 ммоля, промежуточный продукт E). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью КХ с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (160 мг, 313 мкмолей, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,4 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[5-[4-(4-Амино-1-пиперидил)бут-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин -2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]карбамата (160 мг, 313 мкмолей) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (160 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 410,3 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-[5-(4-пиперидилокси)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HL)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-пент-4-иноксипиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,94 ммоля, регистрационный № CAS: 109384-19-2) в ДМФ (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (795 мг, 19,9 ммоля), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси при 25°C добавляли 5-хлорпент-1-ин (1,53 г, 14,9 ммоля, регистрационный № CAS: 14267-92-6). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 20:1) и получали искомое соединение (416 мг, выход 15%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,61-3,58 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,12-2,91 (m,

2H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,64-1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,30 (m, 2H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инокси]пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-4-пент-4-иноксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,50 ммоля), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазолил)пиперидин-2,6-диона (505 мг, 1,50 ммоля, промежуточный продукт E), CuI (28,4 мг, 149 мкмолей), Cs_2CO_3 (1,46 г, 4,49 ммоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (105 мг, 149 мкмолей) в АЦН (9 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью петролейный эфир/этилацетат (ПЭ/ЭА = от 1:0 до 2:1). и получали искомое соединение (500 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 469,2 (M+H-56)+.

Стадия 3 - трет-Бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентокси]пиперидин-1-карбоксилат

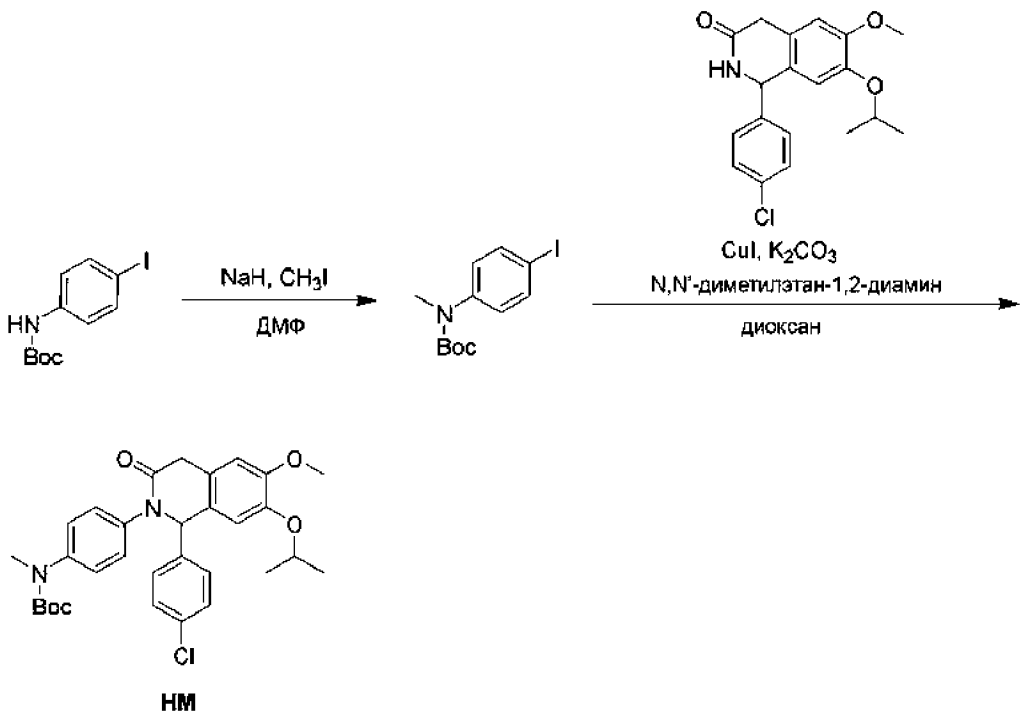
К смеси трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инокси]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 953 мкмоля) в ТГФ (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (100 мг, 953 мкмоля) и $Pd(OH)_2$ (669 мг, 953 мкмоля). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (120 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,65-3,52 (m, 5H), 3,39 (t, J = 6,4 Гц, 3H), 3,09-2,83 (m, 3H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,00 (td, J = 5,2, 10,6 Гц, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,41-1,26 (m, 13H).

Стадия 4 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[5-(4-пиперидилокси)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентокси]пиперидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 56,7

мкмоля) и ДХМ (0,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (0,1 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (24,0 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 429,3 $(M+H)^+$.

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт НМ)



НМ

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]фенил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-(4-йодфенил)карбамата (1,00 г, 3,13 ммоля, регистрационный № CAS: 159217-89-7) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляли NaH (376 мг, 9,40 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле), перемешивали в течение 30 мин и добавляли CH_3I (2,22 г, 15,7 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (6,0 мл×3). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/3) и получали искомое соединение (840 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 278,2 $(M+H-56)^+$.

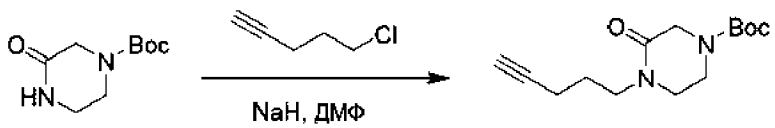
Стадия 2 - трет-Бутил-N-[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]фенил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-(4-йодфенил)-N-метилкарбамата (840 мг, 2,52 ммоля) в диоксане (15 мл) добавляли 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (726 мг, 2,10 ммоля, регистрационный № CAS: 1313366-29-8), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (18,5 мг, 210 мкмолей), CuI (20,0 мг, 105 мкмолей) и K_2CO_3 (581 мг, 4,20 ммоля), затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) и получали искомое соединение (420 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,52-4,35 (m, 1H), 3,90 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 551,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К смеси трет-бутил-N-[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]фенил]-N-метилкарбамата (120 мг, 218 мкмолей) и ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 80%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 451,1 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-3-оксо-4-пент-4-инилпиперазин-1-карбоксилат (промежуточный продукт HN)

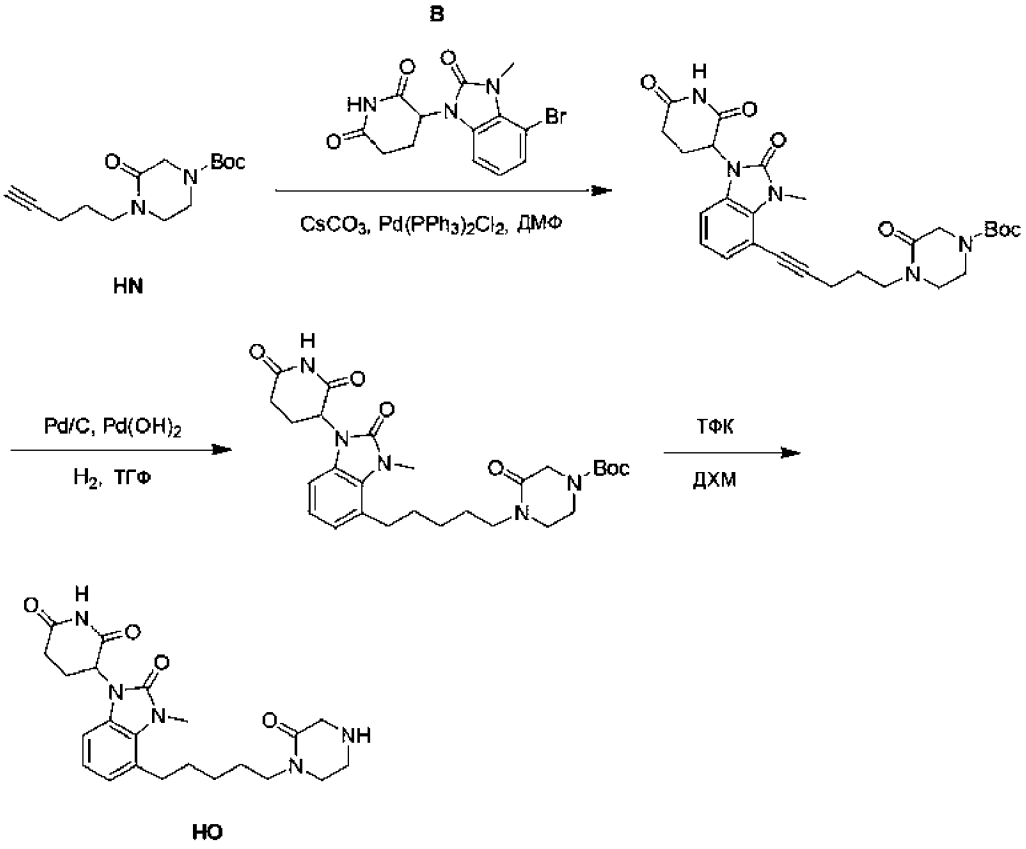


HN

К раствору трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (10,0 г, 49,9 ммоля, регистрационный № CAS: 76003-29-7) в ДМФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли NaH (3,00 г, 74,9 ммоля). После добавления смесь перемешивали при

этой температуре в течение 30 мин и затем при 25°C добавляли 5-хлорпент-1-ин (5,12 г, 49,9 ммоля, регистрационный № CAS: 14267-92-6). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$)-АЦН) и получали искомое соединение (5,00 г, 18,7 ммоля, выход 37%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 533,3 $(2M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-4-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HO)



Стадия 1 - трет-Бутил-3-оксо-4-пент-4-инилпиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3-оксо-4-пент-4-инилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,75 ммоля, промежуточный продукт HN) в ДМФ (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,12 г, 18,7 ммоля), XPhos-Pd-G3 (317 мг, 375 мкмолей) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1,27 г, 3,75 ммоля, промежуточный продукт B). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 14 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (1,00 г, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 5H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

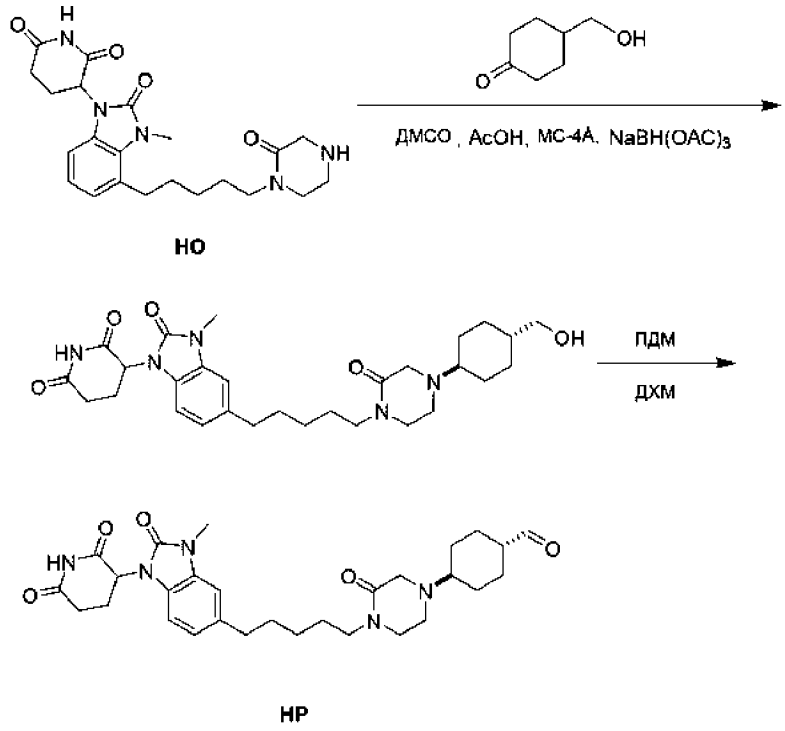
Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(3-пиперазин-1-илпропил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пент-4-инил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,91 ммоля) в ТГФ (4,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (100 мг, 1,91 ммоля) и $Pd(OH)_2$ (100 мг, 142 мкмоля). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Искомое соединение (700 мг, выход 59%) выделяли в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 582,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 530 мкмолей) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (1,08 г, 9,45 ммоля, 0,7 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч .После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (220 мг, выход 96%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 428,2 $(M+H)^+$.

4-[4-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт HP)



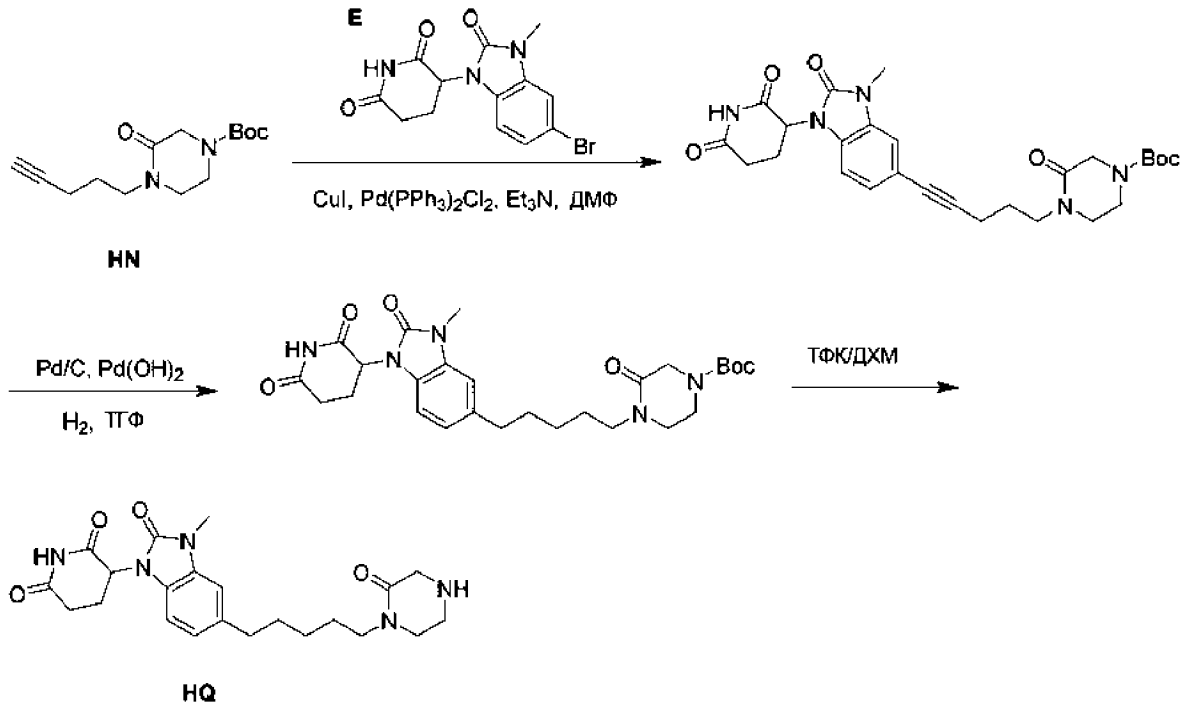
Стадия 1 - 3-[5-[5-[4-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 514 мкмолей, промежуточный продукт HO) в ДМСО (1,0 мл) и ТГФ (4,0 мл) добавляли молекулярные сита 4 Å (60 мг, 514 мкмолей) до обеспечения pH = 5-6. После добавления к смеси добавляли 4-(гидроксиметил)циклогексанон (65,9 мг, 514 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (218 мг, 1,03 ммоля), затем смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Затем при 25°C добавляли AcOK (392 мг, 4,00 ммоля) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (230 мг, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,10 (s, 1H), 7,12-6,74 (m, 3H), 5,37 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45-3,13 (m, 8H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,89-1,54 (m, 8H), 1,50-1,27 (m, 5H), 0,96 (d, J = 11,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 540,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[4-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид

К раствору 3-[5-[5-[4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (50,0 мг, 92,0 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ПДМ (39,3 мг, 92,6 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали насыщенным водным раствором NaS_2O_3 (5,0 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью $NaHCO_3$ (3×5 мл), затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (30,0 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 538,1 (M+H).

3-[3-Метил-2-оксо-5-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт HQ)



HQ

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3-оксо-4-пент-4-инилпиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 7,51 ммоля, промежуточный продукт HN) в ДМФ (36 мл) добавляли Cs_2CO_3 (12,2 г, 37,5 ммоля) и XPhos-Pd-G_3 (635 мг, 750 мкмолей) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (2,54 г, 7,51 ммоля, промежуточный продукт E). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы

сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (1,55 г, 2,96 ммоля, выход 39%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 524,4 $(M+H)^+$.

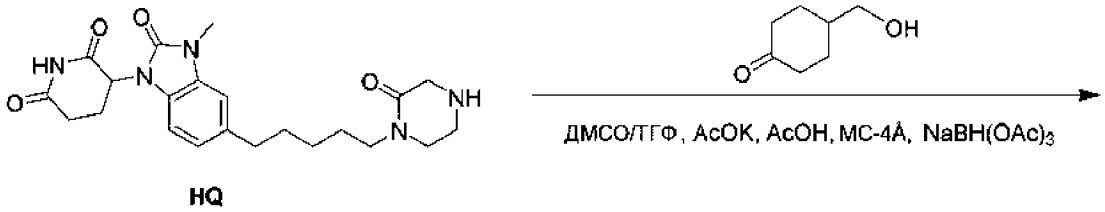
Стадия 2 - трет-Бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пент-4-инил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,55 г, 2,96 ммоля) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (705 мг, 296 мкмолей) и $Pd(OH)_2$ (207 мг, 296 мкмолей). Суспензию дегазировали и трижды продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,60 г) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 528,3 $(M+H)^+$.

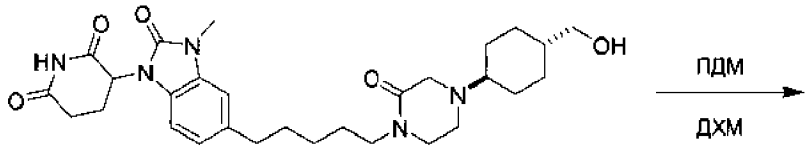
Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

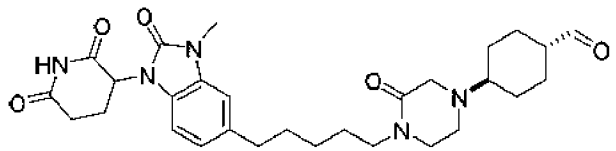
К раствору трет-бутил-4-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (2,50 г, 4,74 ммоля) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоля, 5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,50 г, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 428,5 $(M+H)^+$.

4-[4-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт HR)



HQ





HR

Стадия 1 - 3-[5-[5-[4-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

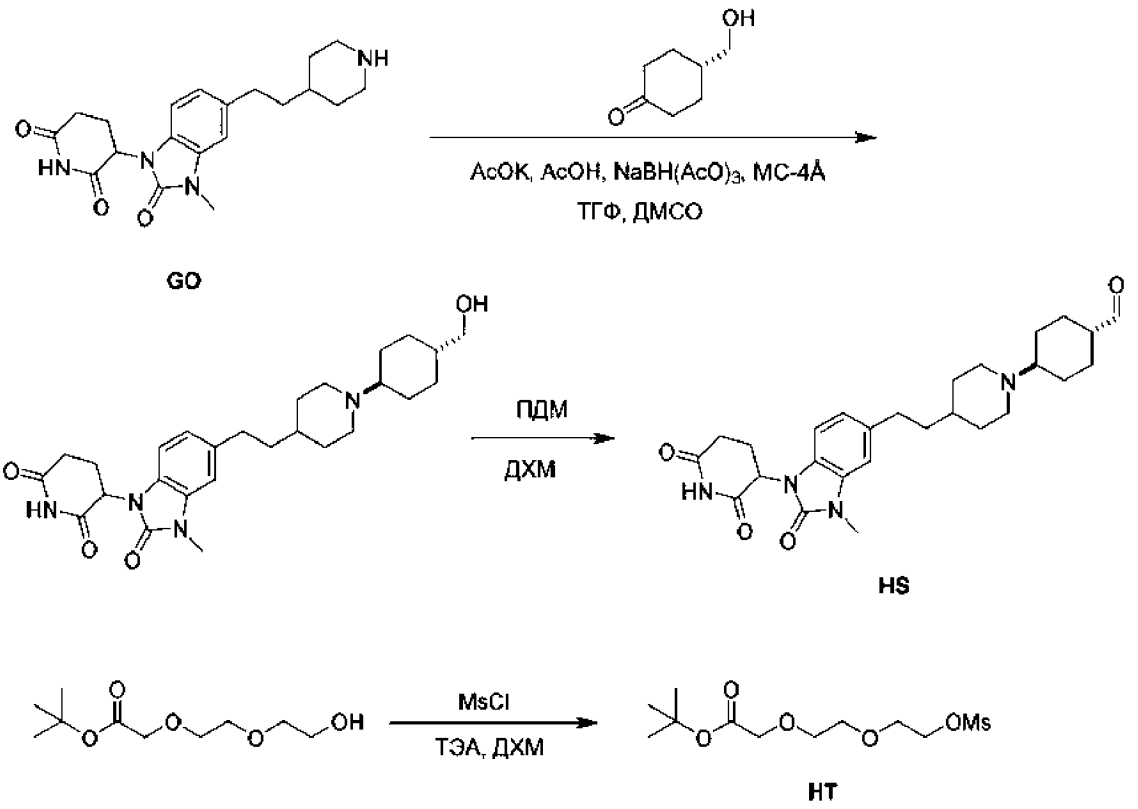
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[5-(2-оксопиперазин-1-ил) пентил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (2,50 г, 4,62 ммоля, промежуточный продукт HQ) в ТГФ (25 мл) и ДМСО (5 мл) добавляли AcOK (1,36 г, 13,8 ммоля) и молекулярные сита 4 Å (100 мг). Затем добавляли AcOH (277 мг, 4,62 ммоля, 264 мкл) до обеспечения pH = 6. После добавления к смеси добавляли 4-(гидроксиметил)циклогексанон (591 мг, 4,62 ммоля, регистрационный № CAS: 38580-68-6) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем при 25°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,96 г, 9,23 ммоля) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (900 мг, 1,67 ммоля, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 8,23 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,28-5,17 (m, 1H), 3,56 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 4H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,01 (d, J = 11,6 Гц, 1H),

1,93 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,76-1,54 (m, 9H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 540,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[4-[5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]пентил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид

К раствору 3-[5-[5-[4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]пентил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 370 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ПДМ (314 мг, 741 мкмоль, 229 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали раствором тиосульфата натрия (5,0 мл). Затем значения pH остатка устанавливали равным 8 раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (130 мг, 241 мкмоль, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,69-9,62 (m, 1H), 8,21-7,94 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 5,4, 12,4 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,89-2,60 (m, 6H), 2,43-1,97 (m, 6H), 1,71-1,51 (m, 8H), 1,38-1,26 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 538,5 $(M+H)^+$.

4-[4-[2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт HS)



Стадия 1 - 3-[5-[2-[1-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-4-пиперидил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

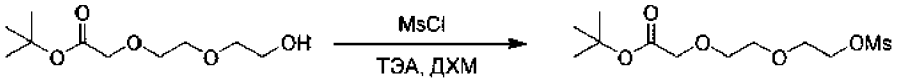
К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,35 ммоля, промежуточный продукт GO) в ТГФ (10 мл) и ДМСО (2 мл) добавляли KOAc (662 мг, 6,75 ммоля) и HOAc (81,0 мг, 1,35 ммоля), молекулярные сита 4 Å (1,35 ммоля) и 4-(гидроксиметил)циклогексанон (345 мг, 2,70 ммоля, регистрационный № CAS: 38580-68-6). Смесь перемешивали при 40°C в течение 14 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (572 мг, 2,70 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 483,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[4-[2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]-1-пиперидил]циклогексанкарбальдегид

К раствору 3-[5-[2-[1-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-4-пиперидил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (80,0 мг, 165 мкмолей) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ПДМ (140 мг, 331 мкмоль). Смесь перемешивали при

25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5,0 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (8 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 88%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 481,4 $(M+H)^+$.

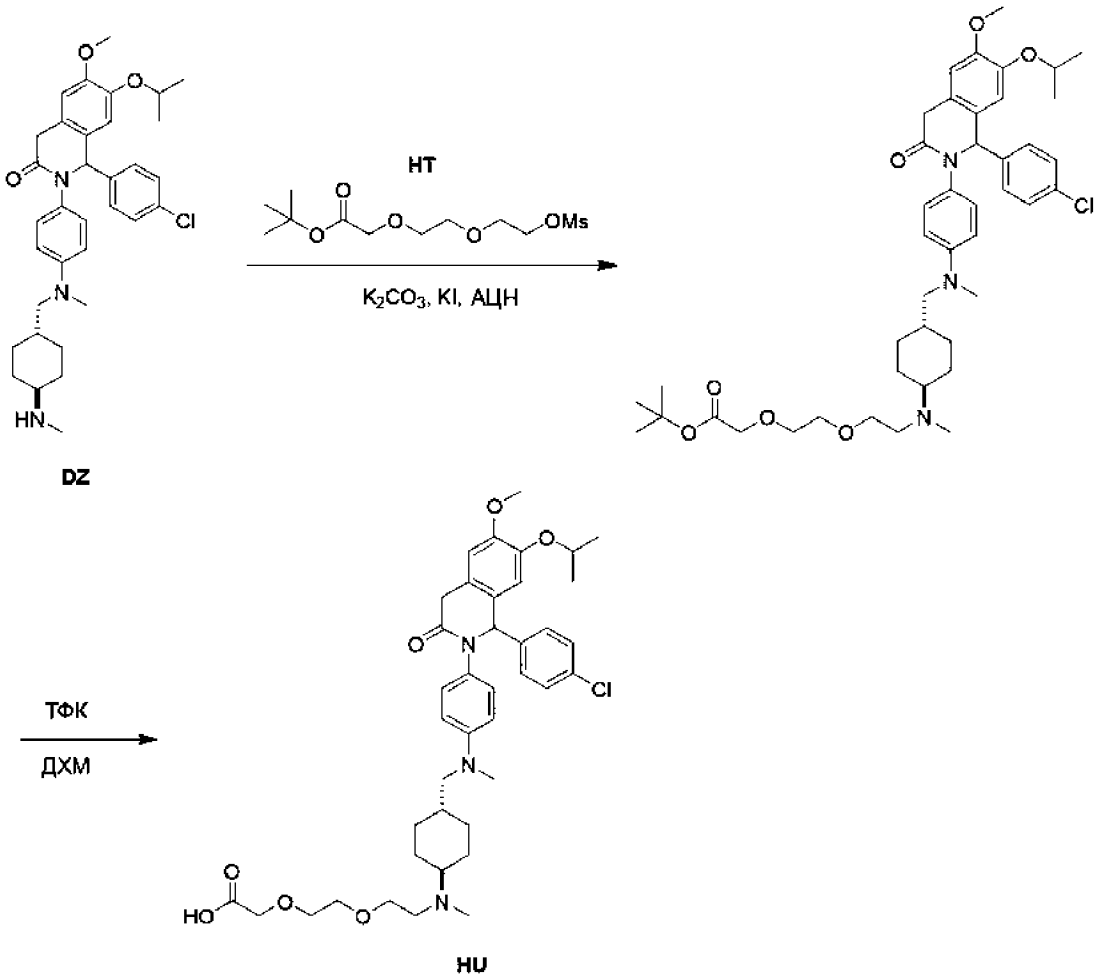
трет-Бутил-2-[2-[2-(сульфанилметокси)этокси]этокси]ацетат (промежуточный продукт HT)



HT

К раствору трет-бутил-2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]ацетата (300 мг, 1,36 ммоля, регистрационный № CAS: 149299-82-1) в ДХМ (6 мл) добавляли ТЭА (413 мг, 4,09 ммоля) до обеспечения pH = 8, затем при 0°C добавляли MsCl (470 мг, 4,10 ммоля). Затем смесь перемешивали при 0-25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (360 мг, выход 99%) в виде желтого масла.

2-[2-[2-[[4-[[4-[1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин- 2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]метиламино]этокси]этокси]уксусная кислота (промежуточный продукт HU)



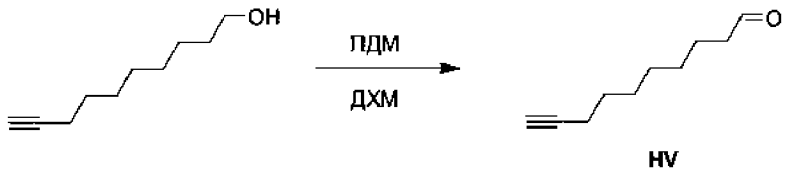
Стадия 1 - трет-Бутил-2-[2-[2-[[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]метиламино]этокси]этокси]ацетат

К раствору трет-бутил-2-[2-[2-(сульфанилметокси)этокси]этокси]ацетата (58,6 мг, 220 мкмолей, промежуточный продукт HT) и 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил-[[4-(метиламино)циклогексил]метил]амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-она(90,0 мг, 146 мкмолей, промежуточный продукт DZ) в АЦН (2,0 мл) добавляли K_2CO_3 (60,9 мг, 440 мкмолей) и KI (2,44 мг, 14,6 мкмоля). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали водой (1 мл), смесь концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (70 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 778,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[2-[2-[[4-[[4-[1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]метиламино]этокси]этокси]уксусная кислота

К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]метиламино]этокси]этокси]ацетата (70,0 мг, 89,9 мкмоля) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоля, 0,5 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 93%) в виде желтого масла.

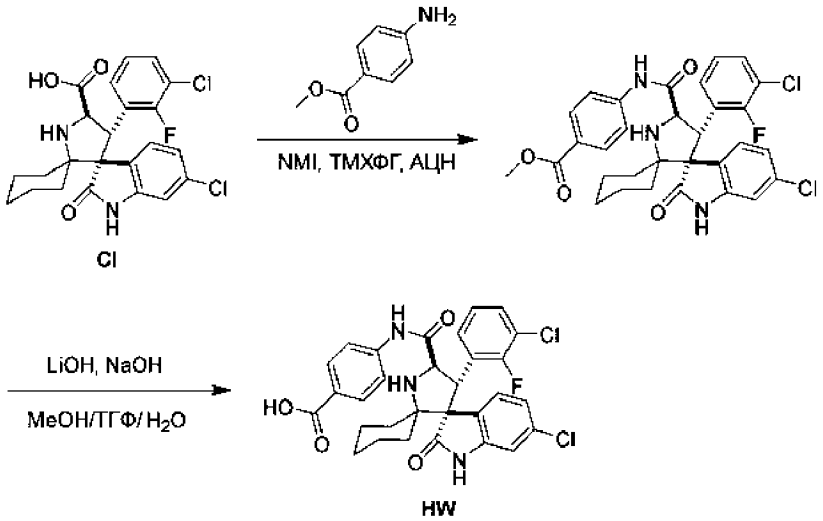
Дец-9-иналь (промежуточный продукт HV)



HV

К смеси дец-9-ин-1-ола (540 мг, 3,50 ммоля, регистрационный № CAS: 17643-36-6) и ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (1,78 г, 4,20 ммоля). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором тиосульфата (10 мл) и водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), затем смесь перемешивали в течение 10 мин и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (450 мг, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,76 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,94 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,64 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 4H).

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойная кислота (промежуточный продукт HW)



Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензоат

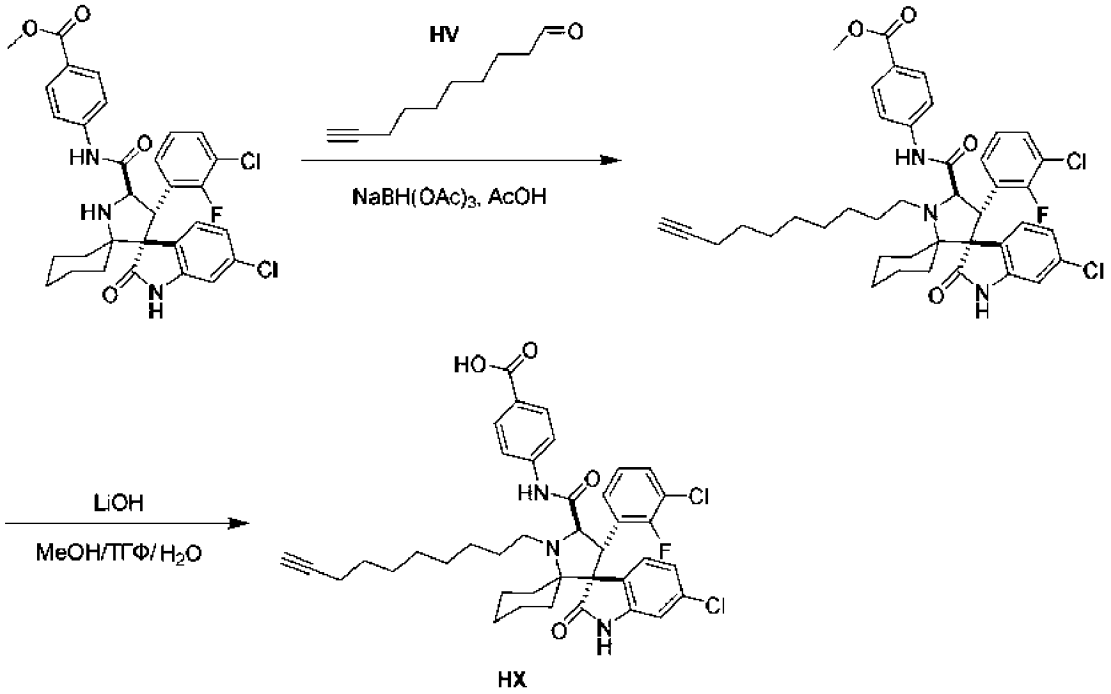
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (440 мг, 949 мкмолей, промежуточный продукт CI) и метил-4-аминобензоата (143 мг, 949 мкмолей, регистрационный № CAS: 619-45-4) в АЦН (8 мл) при 25°C добавляли 1-метилимидазол (2,34 г, 28,4 ммоля, 2,27 мл) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (666 мг, 2,37 ммоля). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения смесь выливали в воду (30 мл) и суспензию фильтровали. Затем осадок на фильтре промывали водой (5 мл×3) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (560 мг выход 24%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 596,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойная кислота

Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензоат (500 мг, 838 мкмолей) растворяли в ТГФ (2,0 мл), затем добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (211 мг, 5,03 ммоля) и NaOH (201 мг, 5,03 ммоля) в смеси H_2O (1 мл) и MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакцию останавливали путем добавления смеси к холодному насыщенному раствору H_2O (5,0 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью

флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0 до 90%] и получали искомое соединение (15 мг, выход 20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95-12,49 (m, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,03-0,79 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 582,0 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-дец-9-инилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойная кислота (промежуточный продукт HX)



Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-дец-9-инилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензоат

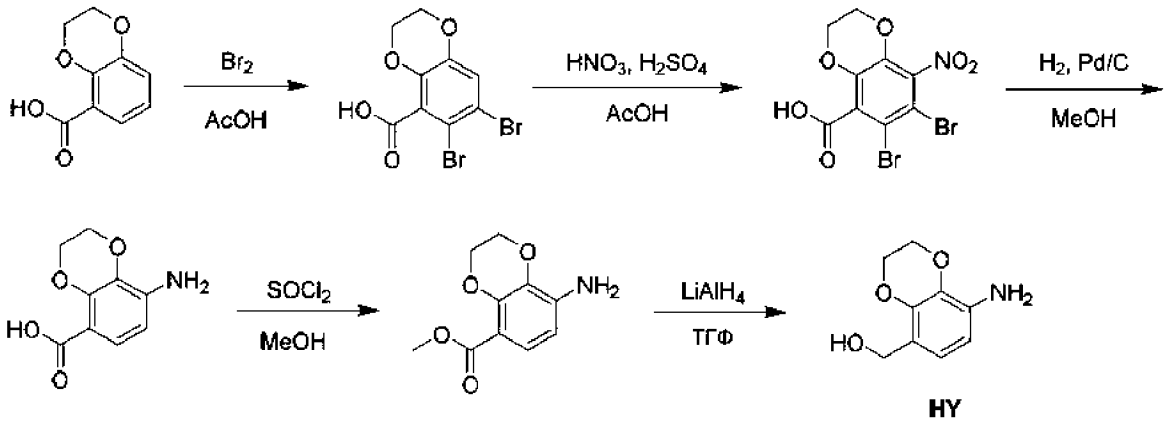
Смесь метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензоата (500 мг, 838 мкмолей, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта HW) и дец-9-иналя (127 мг, 838 мкмолей, промежуточный продукт HV) в HOAc (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (266 мг, 1,26 ммоля) и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл).

Объединенную органическую фазу промывали рассолом (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенное соединение. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 9,7%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,17 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51-3,26 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 4H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,36 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 1,28 (s, 4H), 1,20-1,08 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 1H).

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-дец-9-инилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойная кислота

Получали смесь метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-дец-9-инилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензоата (150 мг, 204 мкмоля) и LiOH (24,5 мг, 1,02 ммоля) в MeOH (1,0 мл), ТГФ (1,0 мл) и H_2O (1,0 мл). Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После завершения значение pH смеси устанавливали равным 3-4 с помощью HCl (1 н. раствор) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (130 мг, выход 88%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 718,0 $(M+H)^+$.

(5-Амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-ил)метанол (промежуточный продукт HY)



Стадия 1 - 6,7-Дибром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновая кислота

К раствору 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновой кислоты (4,40 г, 24,4 ммоля, регистрационный № CAS: 4442-53-9) в AcOH (27 мл) при 25°C по каплям добавляли Br_2 (11,7 г, 73,2 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали с помощью раствор $NaHCO_3$ и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (10,5 г, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,43-12,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,31-4,28 (m, 4H).

Стадия 2 - 6,7-Дибром-5-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота

К раствору 6,7-дибром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоновой кислоты (10,5 г, 31,0 ммоля) в AcOH (100 мл) при 0°C добавляли H_2SO_4 (30 мл). Затем при 0°C по каплям добавляли HNO_3 (3,92 г, 62,1 ммоля). Смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. После завершения неочищенный продукт при 0°C в течение 5 мин растирали с H_2O (200 мл). Затем смесь фильтровали и получали осадок на фильтре, искомое соединение (8,00 г, выход 67%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,82-13,43 (m, 1H), 4,45 (s, 4H).

Стадия 3 - 5-Амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновая кислота

К раствору 6,7-дибром-5-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновой кислоты (2,00 г, 5,22 ммоля) в H_2O (25 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (400 мг, 10 мас.%) и Na_2CO_3 (276 мг, 2,61 ммоля). Суспензию дегазировали и трижды продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 МПа) при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (520 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96-11,08 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,20 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 4,22-4,16 (m, 4H).

Стадия 4 - Метил-5-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоксилат

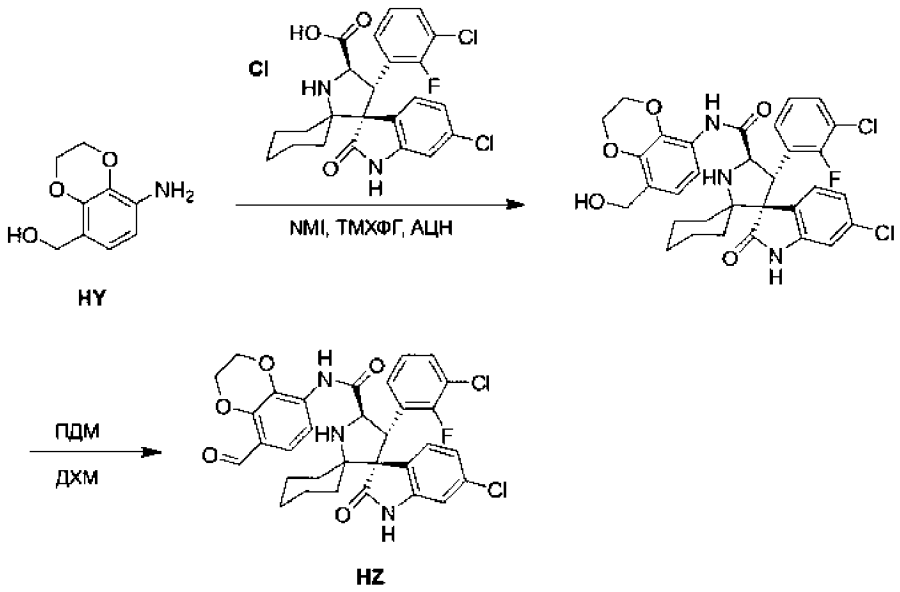
К раствору 5-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоновой кислоты (400 мг, 2,05 ммоля) в MeOH (8 мл) при 0°C по каплям добавляли $SOCl_2$ (487 мг,

4,10 ммоля). Смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,26-4,23 (m, 4H), 3,67 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 210,0 $(M+H)^+$.

Стадия 5 - (5-Амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-ил)метанол

К раствору метил-5-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-карбоксилата (200 мг, 956 мкмолей) в ТГФ (6 мл) при 0°C добавляли $LiAlH_4$ (72,5 мг, 1,91 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,4 мл), 15% раствором NaOH (0,4 мл) и водой (1,2 мл), смесь концентрировали и получали искомое соединение (150 мг, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 182,1 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(8-формил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт HZ)



Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[8-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

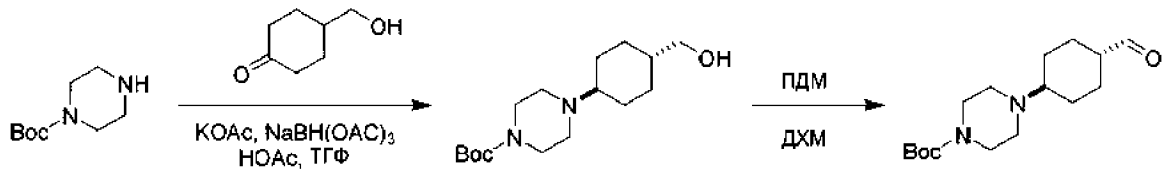
К раствору (5-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-ил)метанола (100 мг, 551 мкмоль, промежуточный продукт HY) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (255 мг, 551 мкмоль, промежуточный продукт CI) в АЦН (4 мл) добавляли 1-метилимидазол (1,36 г, 16,5 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат

(309 мг, 1,10 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (100 мг, выход 29%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,33-4,25 (m, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,71 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 1,02-0,94 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 626,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(8-формил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[8-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1,4- бензодиоксин-5-ил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамида (50,0 мг, 79,8 мкмоля) в ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (40,6 мг, 95,7 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором Na_2SO_3 (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 80,26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 624,3 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-4-(4-формилциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточный продукт IA)



IA

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

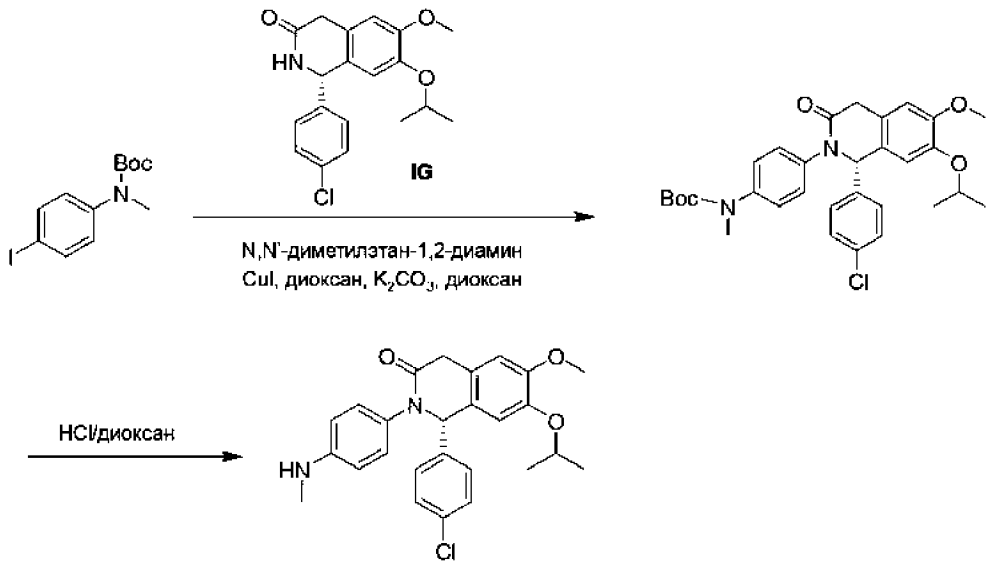
К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 8,05 ммоля, регистрационный № CAS: 143238-38-4) в ДХМ (10 мл) в течение 0,25 ч добавляли K_2CO_3 (5,39 г, 39,0 ммоля). Затем к смеси добавляли HOAc (5,0 мл) и 4-(гидроксиметил)циклогексанон (500 мг, 3,90 ммоля, регистрационный № CAS:

38580-68-6), затем ее перемешивали в течение 0,25 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,65 г, 7,80 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (300 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,60 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,47 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 2,81-2,57 (m, 4H), 1,86-1,59 (m, 6H), 1,56-1,33 (m, 13H).

Стадия 2 трет-Бутил-4-(4-формилциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 837 мкмолей) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ПДМ (532 мг, 1,26 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5,0 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5,0 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (240 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 297,4 $(M+H)^+$.

(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт IB)



IB

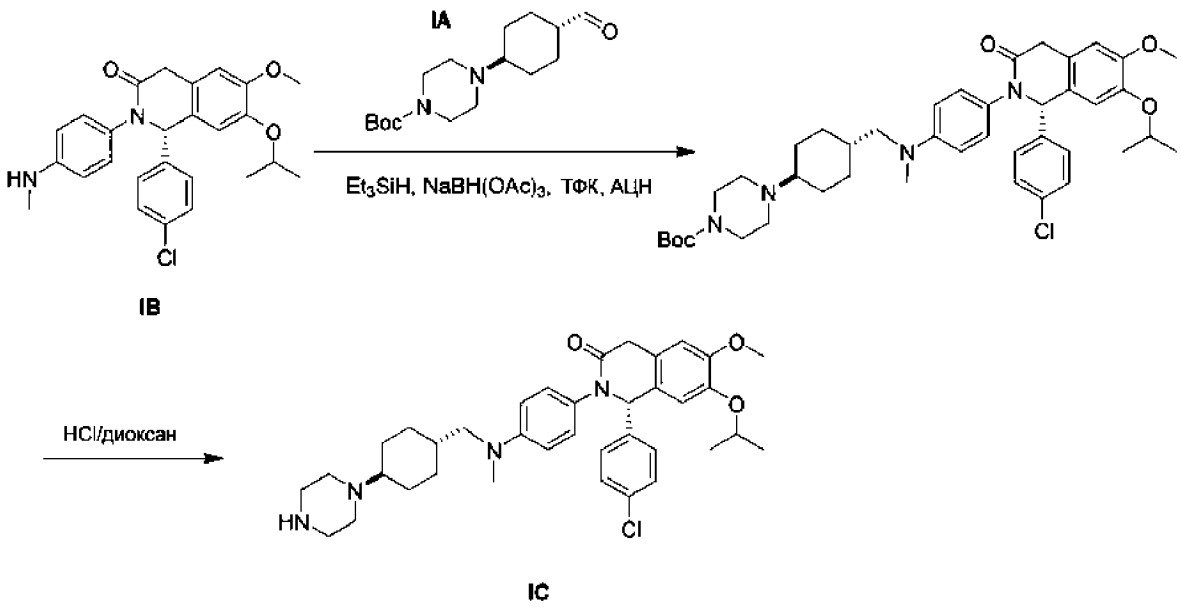
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]фенил]-N-метилкарбамат

К раствору (1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (800 мг, 2,31 ммоля, промежуточный продукт IG) в диоксане (15,0 мл) добавляли трет-бутил-N-(4-йодфенил)-N-метилкарбамат (1,60 г, 4,81 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта HM), CuI (44,0 мг, 231 мкмоль), K_2CO_3 (639 мг, 4,63 ммоля) и N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (20,3 мг, 231 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (591 мг, выход 46%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 551,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - (1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К раствору трет-бутил-N-[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]фенил]-N-метилкарбамата (80,0 мг, 145 мкмолей) в ДХМ (3,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 36 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (70,0 мг, выход 98%, соль с HCl) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 451,4 $(M+H)^+$.

(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил-[(4-пиперазин-1-илциклогексил)метил]амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт IC)



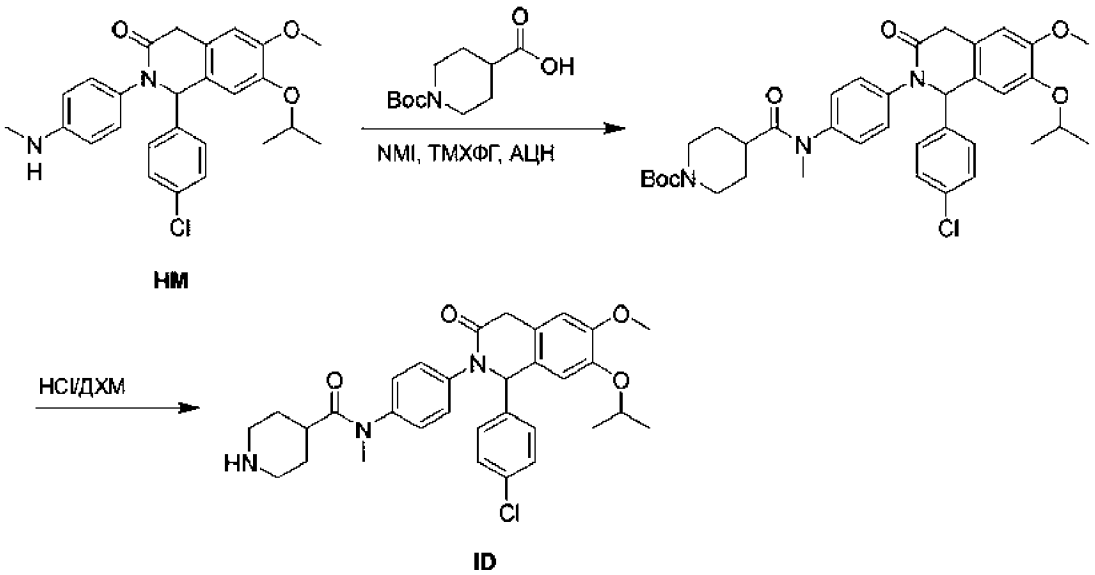
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

К раствору (1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-она (70,0 мг, 155 мкмолей, промежуточный продукт IB) в АЦН (2,0 мл) добавляли ТФК (276 мг, 2,43 ммоля), трет-бутил-4-(4-формилциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (240 мг, 809 мкмолей, промежуточный продукт IA), Et_3SiH (282 мг, 2,43 ммоля), $NaBH(OAc)_3$ (343 мг, 1,62 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 13,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 731,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - (1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил-[(4-пиперазин-1-илциклогексил)метил]амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К раствору трет-бутил-4-[4-[[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4 -дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (40,0 мг, 54,6 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (34,0 мг выход, 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 631,7 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин -2-ил]фенил]метилкарбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт ID)



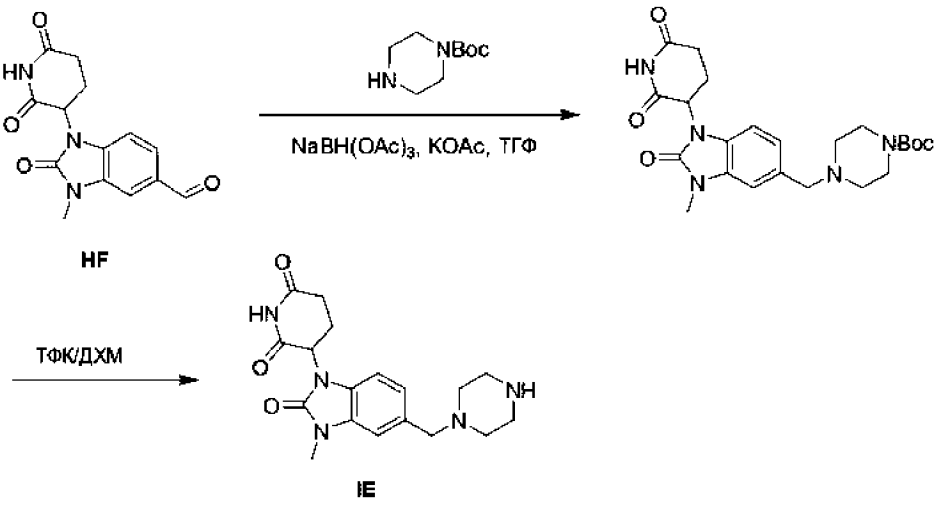
Стадия 1 - трет-бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]фенил]метилкарбамоил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-она (90 мг, 199,58 мкмоля, промежуточный продукт HM) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбоновой кислоты (68,64 мг, 299,36 мкмоля, регистрационный № CAS: 174286-31-8) в АЦН (3 мл) добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (1,79 г, 6,39 ммоля) и 1-метилимидазол (40,9 мг, 499 мкмолей, 39,8 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,37-7,33 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H), 7,39-7,19 (m, 6H), 6,99 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 8,38-6,07 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,11 (br s, 3H), 2,61-2,39 (m, 36H), 1,61-1,31 (m, 1H), 1,59-1,29 (m, 1H), 1,57-1,29 (m, 13H), 1,62-1,29 (m, 1H), 1,21 (dd, J = 6,0, 17,4 Гц, 5H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 662,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин -2-ил]фенил]метилкарбамоил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]фенил]метилкарбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (20,0 мг, 30,20 мкмоля) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (22,0 мг, неочищенное, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 562,3 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-(пиперазин-1-илметил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IE)



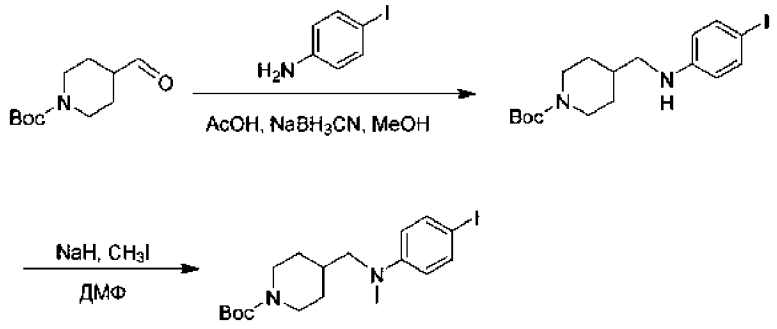
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат

К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегида (100 мг, 348 мкмолей, промежуточный продукт FH) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (97,2 мг, 522 мкмоля, регистрационный № CAS: 143238-38-4) в ТГФ (3,0 мл) добавляли KOAc (204 мг, 2,09 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (110 мг, 522 мкмоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (120 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 458,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(пиперазин-1-илметил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси трет-бутил-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (80,0 мг, 174 мкмоля) в ДХМ (0,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (616 мг, 5,40 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60 мг, выход 76,8%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 358,2 $(M+H)^+$.

трет-Бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт IF)



IF

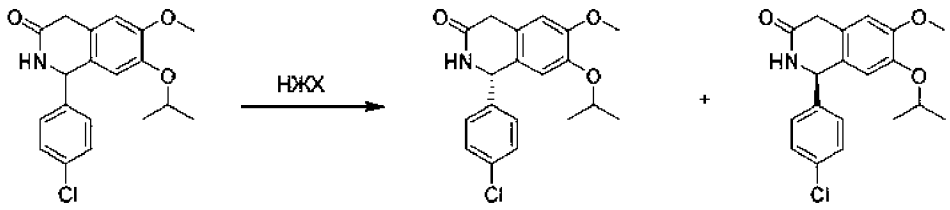
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[(4-йоданилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 4-йоданилина (3,91 г, 17,9 ммоля, регистрационный № CAS: 540-37-4) в MeOH (30 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,91 г, 17,9 ммоля, регистрационный № CAS: 137076-22-3) и AcOH (1,07 г, 17,9 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем при 0°C порциями медленно добавляли цианоборогидрид натрия (1,12 г, 17,9 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Осаждалось большое количество вещества. После завершения смесь фильтровали и получали искомое соединение (5,4 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 361,3 $(M+H-56)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,00 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,69 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,09 (m, 2H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[(4-йоданилино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 4,32 ммоля) в ДМФ (20 мл) при 0°C добавляли NaH (864 мг, 21,6 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли MeI (3,07 г, 21,6 ммоля и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) и получали искомое соединение (1,86 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 430,9 $(M+H)^+$.

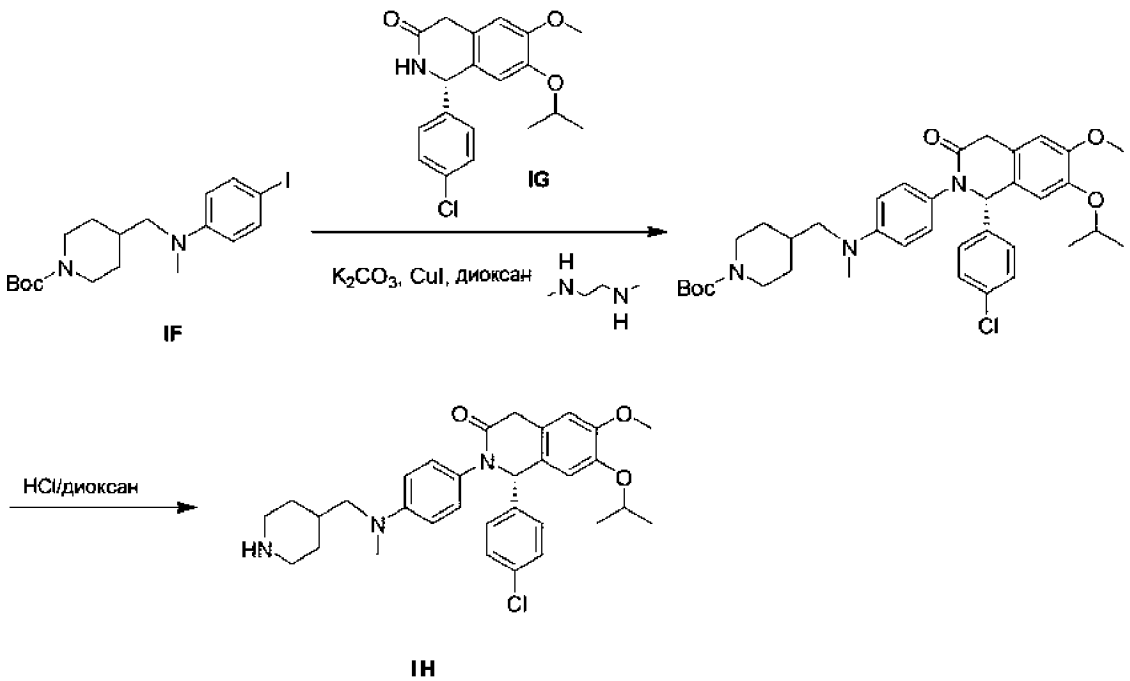
(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (промежуточный продукт IG) и (1R)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (промежуточный продукт JO)



IG JO

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (500 мг, 1,45 ммоля, регистрационный № CAS: 1313366-29-8) разделяли с помощью НЖХ и получали (1R)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (180 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества и (1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-он (230 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества.

(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт IH)



IH

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

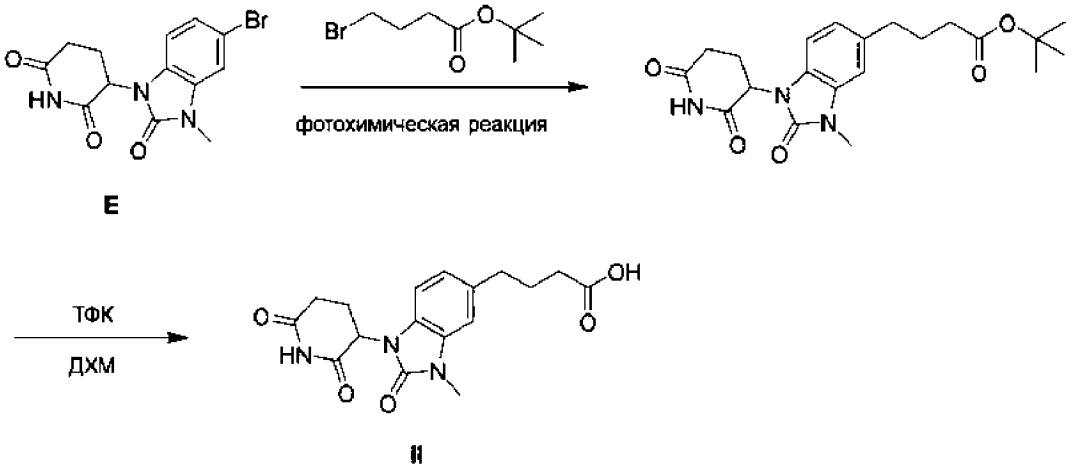
К раствору трет-бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (253 мг, 589 мкмолей, промежуточный продукт IF), (1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (170 мг, 491 мкмоль, промежуточный продукт IG) добавляли диоксан (5,0 мл). Затем добавляли N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (4,33 мг, 49,1 мкмоля), карбонат калия (135 мг, 983 мкмоля) и CuI (4,68 мг, 24,5 мкмоля) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 0:1) и получали искомое соединение (120 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 648,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - (1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К смеси трет-бутил-4-[[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4- дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 107 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь

концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (59,0 мг, выход 89%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,42 (s, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,51 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,70 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,27 (dd, J = 6,0, 19,6 Гц, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 548,5 $(M+H)^+$.

4-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутановая кислота (промежуточный продукт II)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутаноат

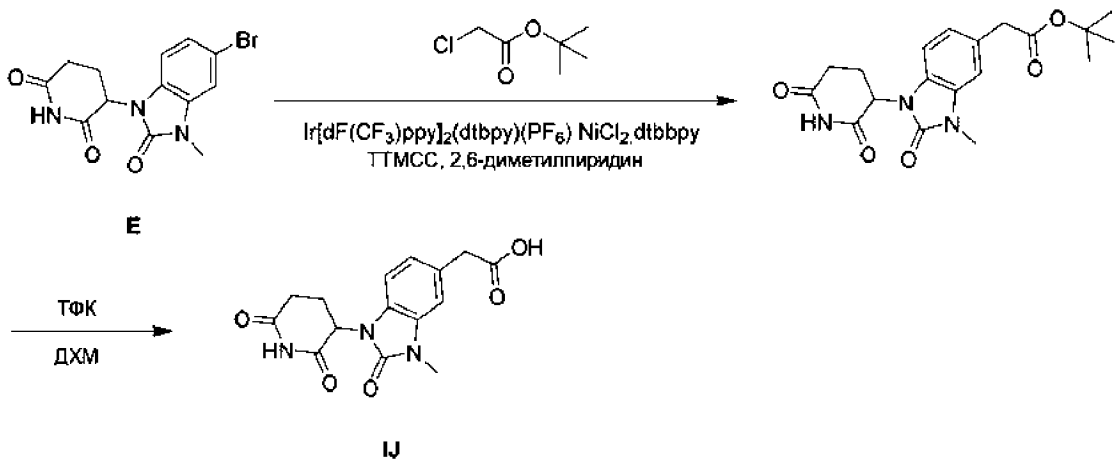
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-4-бромбутаноат (428 мг, 1,92 ммоля, регистрационный № CAS: 1100611-91-1), бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридий(1+)-4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридингексафторфосфат (16,5 мг, 14,7 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (2,94 мг, 7,39 мкмоля), ТТМСС (367 мг, 1,48 ммоля), 2,6-диметилпиридин (316 мг, 2,96 ммоля) в ДМЭ (15 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 40 Вт (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/этилацетат = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение (1,00 г,

выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11-11,05 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,66-2,57 (m, 4H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутановая кислота

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутаноата (35,0 мг, 87,1 мкмоля) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (198 мг, 1,74 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде бесцветного масла; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 346,1 $(M+H)^+$.

2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]уксусная кислота (промежуточный продукт IJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетат

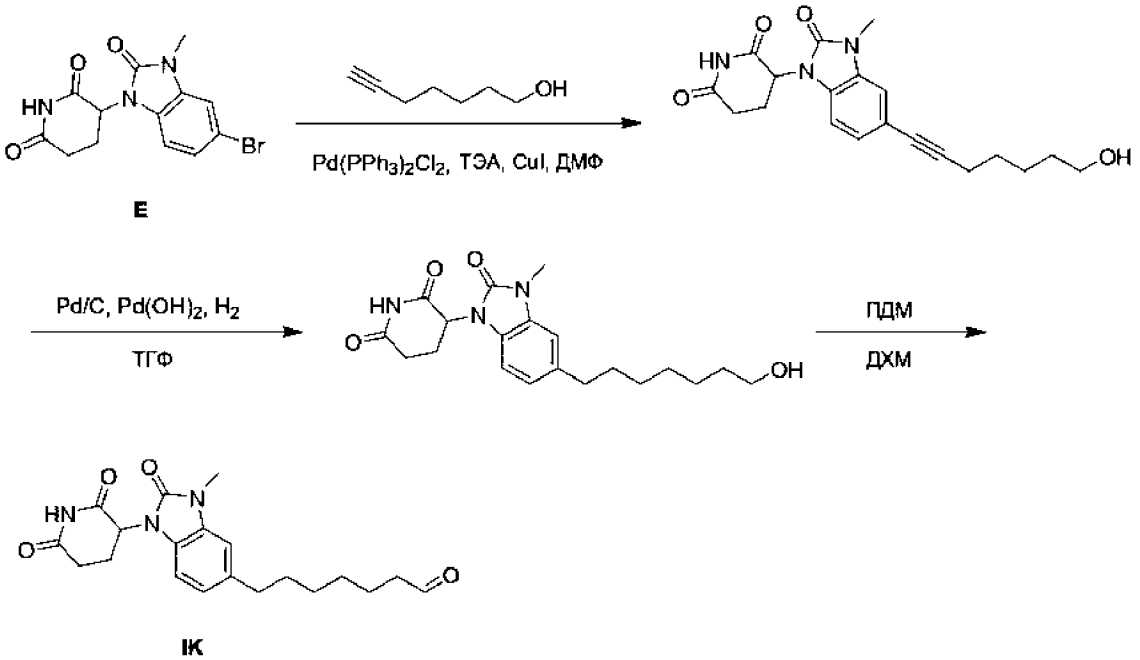
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-2-хлорацетат (334 мг, 2,22 ммоля), Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (16,5 мг, 14,7 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (29,4 мг, 73,9 мкмоля), TTMCC (551 мг, 2,22 ммоля) и 2,6-диметилпиридин (396 мг, 3,70 ммоля) в ДМЭ (15 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт (расположенной

на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (200 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,09 (s, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,99-2,68 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 374,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]уксусная кислота

К раствору трет-бутил-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетата (100 мг, 267 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 86%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 318,3 $(M+H)^+$.

3-[5-(7-Гидроксигептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IK)



Стадия 1 - 3-[5-(7-Гидроксигепт-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоля, промежуточный продукт E), гепт-6-ин-1-ола (398 мг, 3,55 ммоля), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмолей), ТЭА (2,99 г, 29,5 ммоля) и CuI (56,3 мг, 295 мкмолей) в ДМФ (10 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 85°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (600 мг, выход 54%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22-8,02 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,89-2,65 (m, 4H), 2,44 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,67-1,62 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,2 $(M+H)^+$.

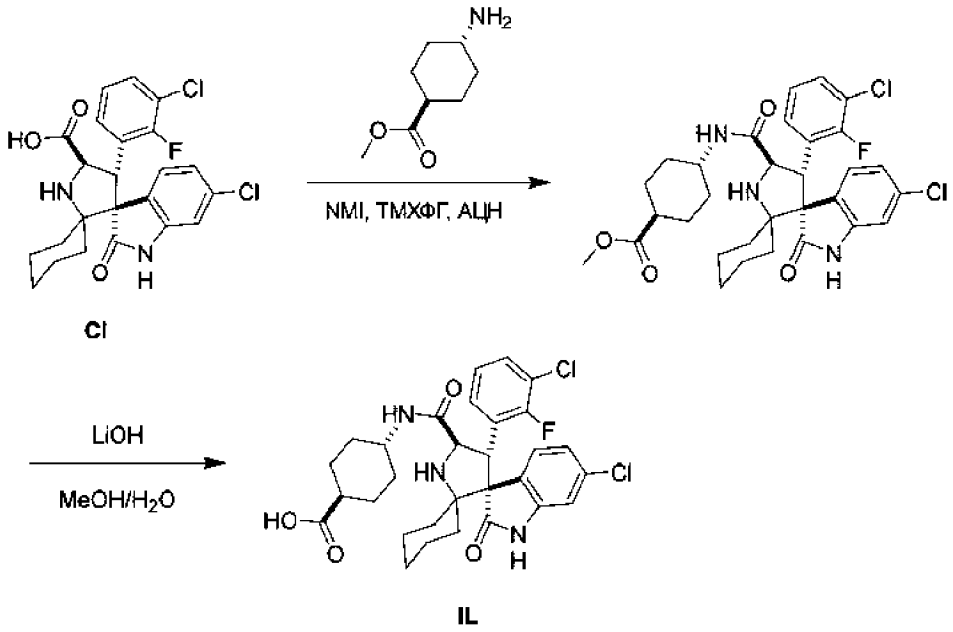
Стадия 2 - 3-[5-(7-Гидроксигептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[5-(7-гидроксигепт-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 378 мкмолей) в ТГФ (4 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (90,2 мг, 37,9 мкмоля, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (26,6 мг, 37,9 мкмоля, 20 мас.%). Суспензию дегазировали и трижды продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 374,4 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[5-(7-Гидроксигептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[5-(7-гидроксигептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (50,0 мг, 133 мкмоля) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ПДМ (85,1 мг, 200 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 372,2 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт IL)



CI

IL

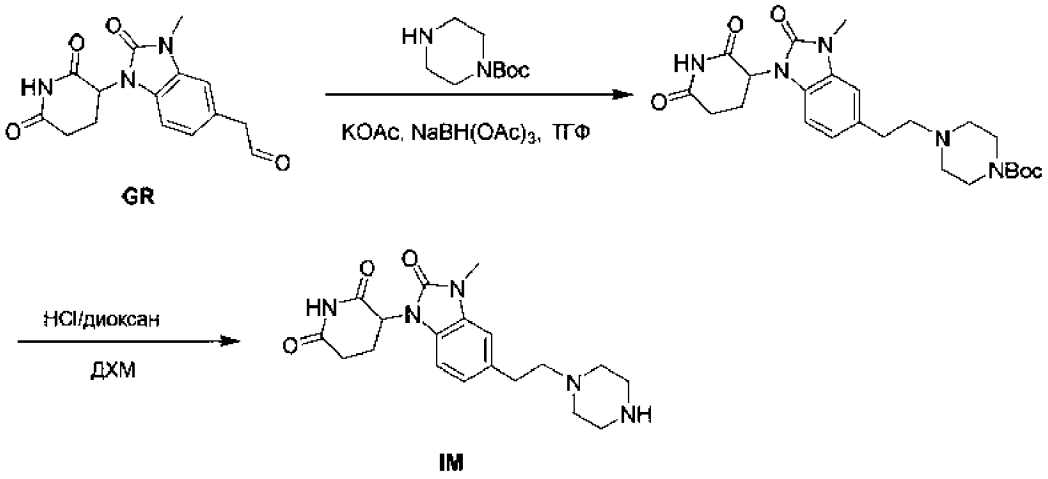
Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (407 мг, 2,59 ммоля, регистрационный № CAS: 175867-59-1), хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (1,00 г, 2,16 ммоля, промежуточный продукт CI) в АЦН (20,0 мл) добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (1,52 г, 5,40 ммоля) и 1-метилимидазол (5,68 г, 69,1 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% HCl) и получали искомое соединение (800 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества.. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 6H), 1,64-1,18 (m, 10H), 1,02-0,88 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 1H).

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилата (500 мг, 829 мкмолей) в H_2O (2,0 мл), MeOH (4,0 мл), ТГФ (4,0 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (208 мг, 4,98 ммоля) и NaOH (199 мг, 4,98 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (20 мл) и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью АЦН (5 мл×3) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (200 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 588,2 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-(2-пиперазин-1-илэтил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IM)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилат

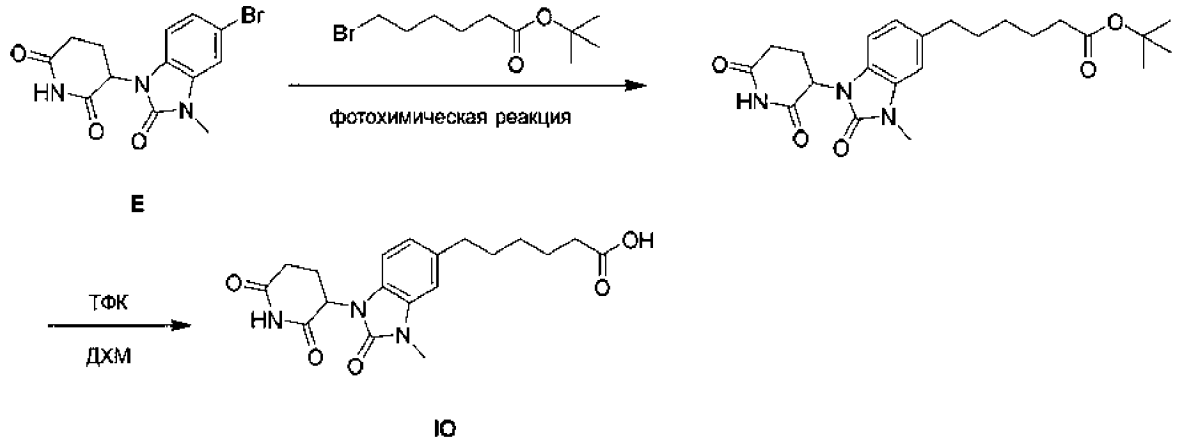
К раствору 2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]ацетальдегида (260 мг, 862 мкмоля, промежуточный продукт GR) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатгидрохлорида (230 мг, 1,04 ммоля, регистрационный № CAS: 57260-71-6) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (508 мг, 5,18 ммоля). Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (548 мг, 2,59 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,49-3,44 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,73-2,62 (m,

4H), 2,40 (t, J = 4,8 Гц, 5H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 472,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(2-пиперазин-1-илэтил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 63,6 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1,0 мл). После завершения смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления раствора HCl/диоксан и ДХМ и получали искомое соединение (26,0 мг, неочищенное, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 372,1 $(M+H)^+$.

6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексановая кислота (промежуточный продукт IO)



IO

Стадия 1 - трет-бутил-6-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексаноат

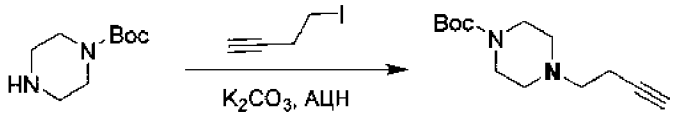
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутил-6-бромгексаноат (482 мг, 1,92 ммоля, регистрационный № CAS: 65868-63-5) , $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (16,5 мг, 14,7 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (2,94 мг, 7,39 мкмоля), ТТМСС (367 мг, 1,48 ммоля) и 2,6-диметилпиридин (316 мг, 2,96 ммоля) в ДМЭ (15 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После

завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: ТФК) и получали искомое соединение (280 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 37402 $(M-56+H)^+$.

Стадия 2 - 6-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексановая кислота

К смеситert-бутил-трет-бутил-6-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гексаноата (100 мг, 232 мкмоля) в ДХМ (2 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (1,08 г, 9,45 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 374,1 $(M+H)^+$.

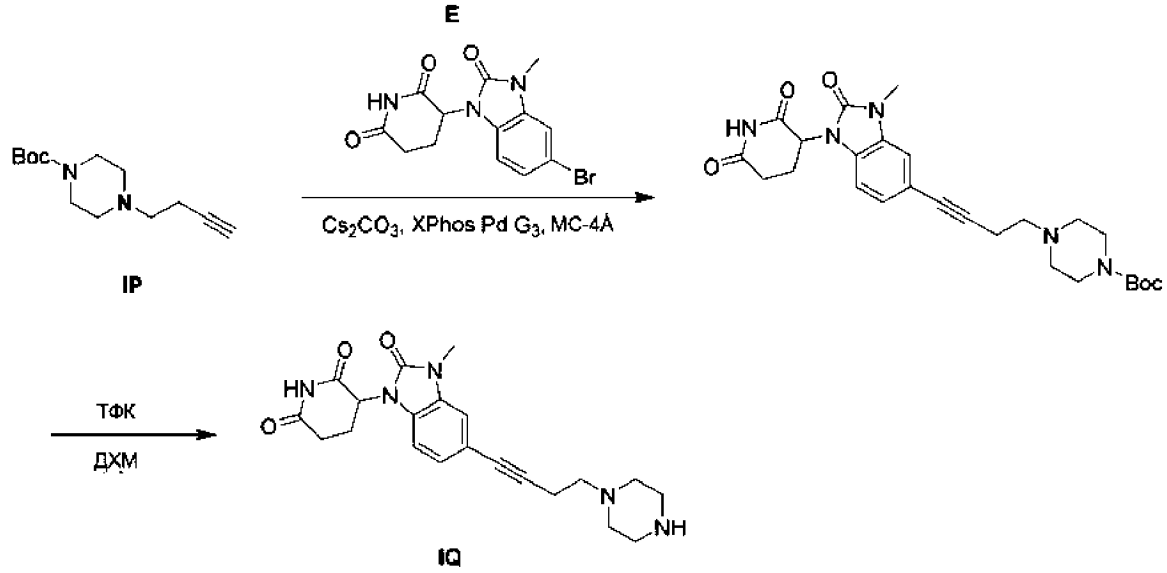
трет-Бутил-4-бут-3-инилпиперазин-1-карбоксилат (промежуточный продукт IP)



IP

К раствору 4-йодбут-1-ина (1,45 г, 8,05 ммоля, регистрационный № CAS: 43001-25-8) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 8,05 ммоля, регистрационный № CAS: 143238-38-4) в АЦН (10 мл) добавляли K_2CO_3 (3,34 г, 24,1 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (1,00г, выход 52,1%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,27 (s, 1H), 3,48-3,38 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,98 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 8H), 1,48-1,42 (m, 1H).

3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперазин-1-илбут-1-инил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IQ)



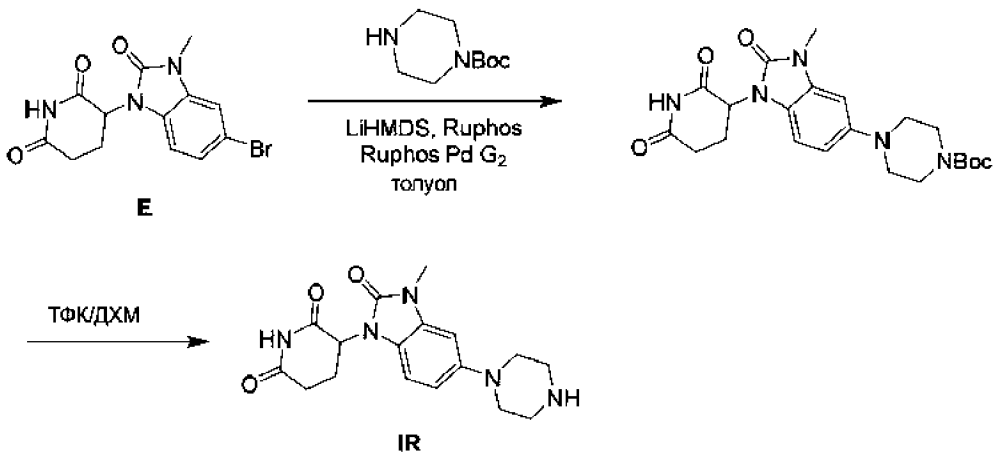
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]пиперазин-1-карбоксилат

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт E) и трет-бутил-4-бут-3-инилпиперазин-1-карбоксилата (422 мг, 1,77 ммоля, промежуточный продукт IP) в ДМФ (10 мл) добавляли молекулярные сита 4 Å (50,0 мг, 887 мкмолей), Cs_2CO_3 (867 мг, 2,66 ммоля) и XPhos Pd G_3 (75,0 мг, 88,7 мкмоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 8 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 496,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперазин-1-илбут-1-инил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (ТФК)

К раствору трет-бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 100 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (115 мг, 1,01 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 396,4 $(M+H)^+$.

3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IR)



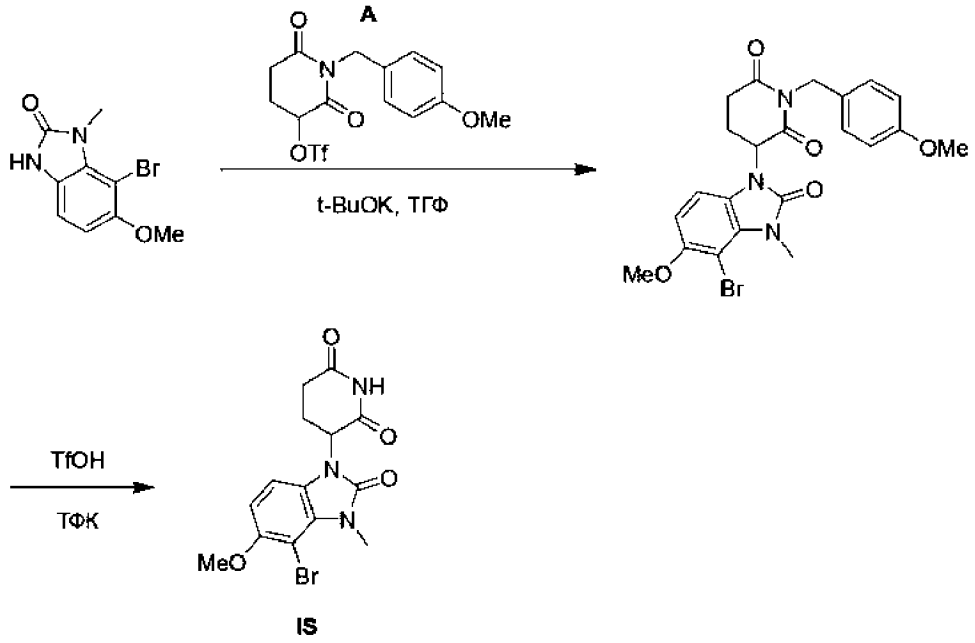
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 5,91 ммоля, промежуточный продукт E), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,97 г, 8,87 ммоля, регистрационный № CAS: 143238-38-4), [2-(2-аминофенил)фенил]хлорпалладийдициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (918 мг, 1,18 ммоля), МС-4 Å (400 мг), RuPhos (551 мг, 1,18 ммоля) и LiHMDS (1 М, 35 мл) в толуоле (20 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью МК до pH = 3-5, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (440 мг, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,07 (s, 1H), 6,76-6,57 (m, 3H), 5,20 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,99-2,63 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 225 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (0,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, 218 мкмолей, выход 97%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 344,1 $(M+H)^+$.

3-(4-Бром-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт IS)



IS

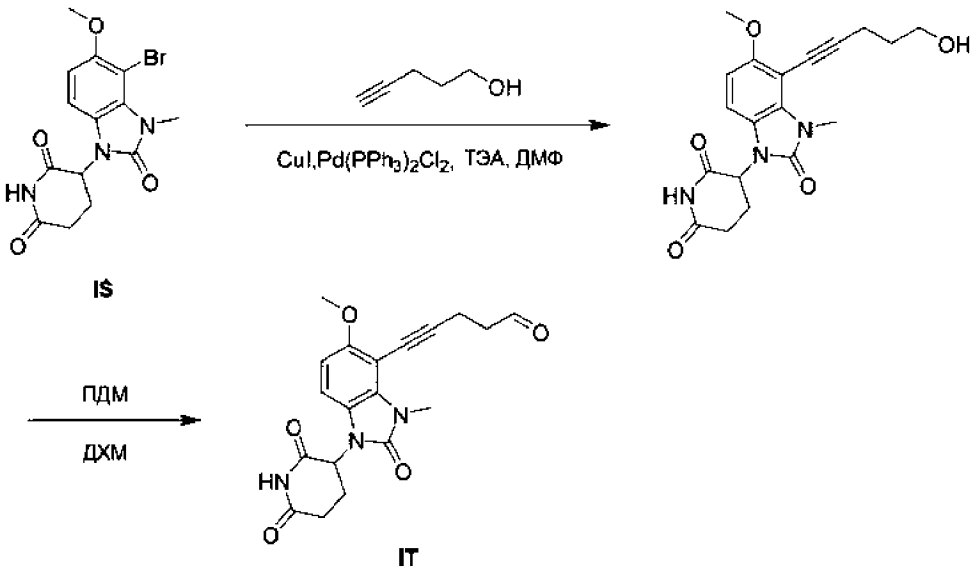
Стадия 1 - 3-(4-Бром-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

К смеси [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (2,22 г, 5,83 ммоля, промежуточный продукт A) и t-BuOK (654 мг, 5,83 ммоля) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли 4-бром-5-метокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (1,00 г, 3,89 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-4, описанных для получения промежуточного продукта HG). Затем смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 12 ч. После завершения смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,50 г, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,33 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(4-Бром-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(4-бром-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 6,14 ммоля) в ТФК (36 мл) добавляли TfOH (1,8 мл). Затем смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток, затем значение pH остатка при 0°C доводили до равного 6-7 с помощью ТЭА. Смесь концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (600 мг, выход 26%) в виде серого твердого вещества. H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,45-5,26 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,0 $(M+H)^+$.

5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пент-4-иналь (промежуточный продукт IT)



Стадия 1 - 3-[4-(5-Гидроксипент-1-инил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

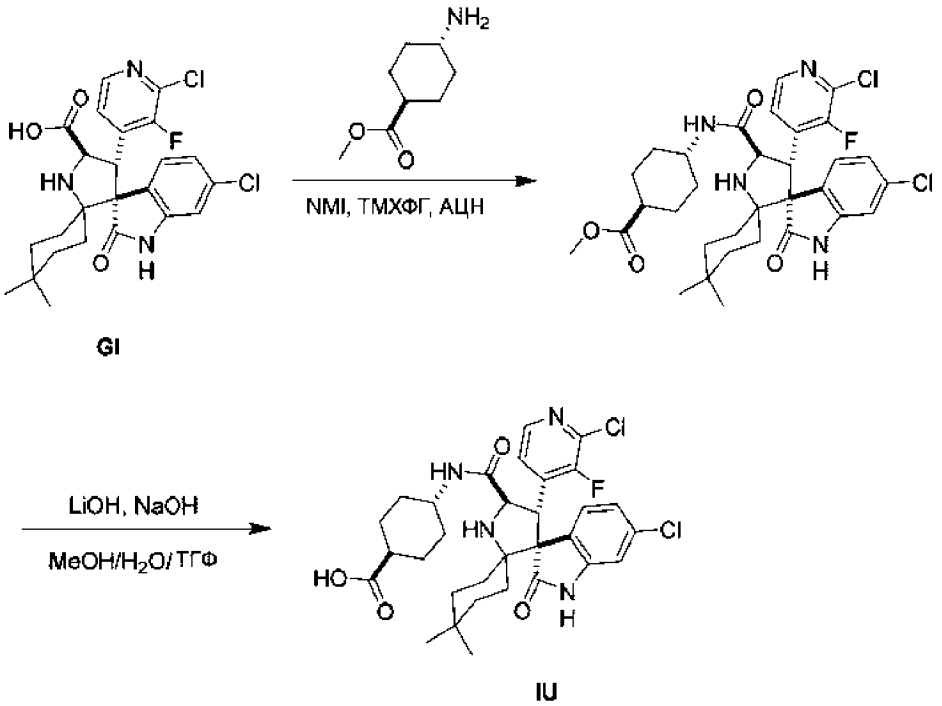
Смесь 3-(4-бром-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,36 ммоля, промежуточный продукт IS), пент-4-ин-1-ола (342,69 мг, 4,07 ммоля), Cs_2CO_3 (1,33 г, 4,07 ммоля,) и XPhos Pd G3 (115 мг, 136 мкмолей) в ДМФ (5 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь в атмосфере N_2 перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали

искомое соединение (200 мг, выход 35%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 372,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 5-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пент-4-иналь

К раствору 3-[4-(5-гидроксипент-1-инил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (180 мг, 484 мкмоля) в ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (308 мг, 727 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали раствором гипосульфита (5 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (140 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,2 $(M+H)^+$.

4-[[Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота (промежуточный продукт IU)



GI

IU

Стадия 1 - Метил-4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилат

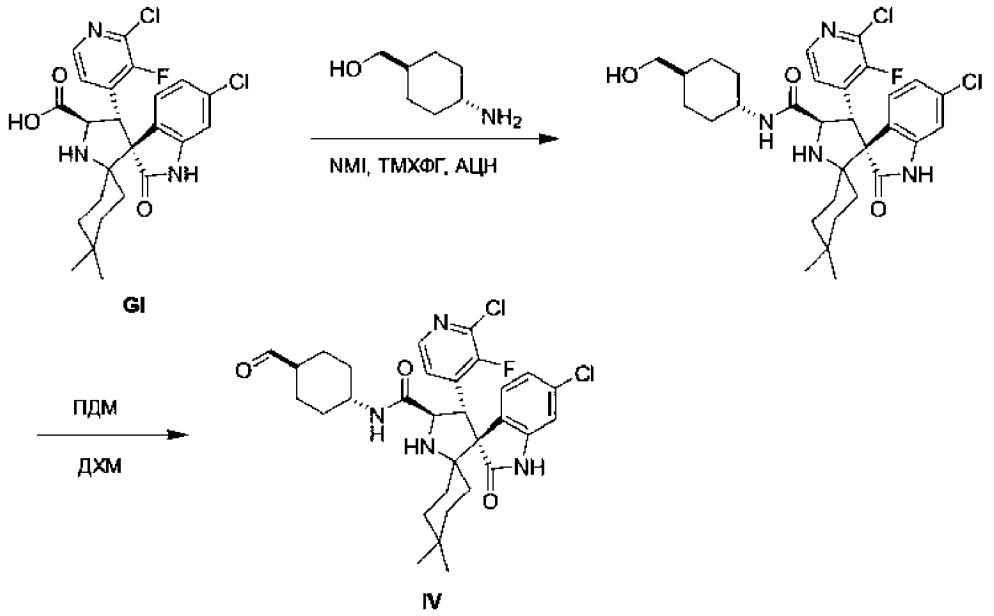
К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (1,00 г, 2,03 ммоля, промежуточный продукт GI) и метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (319 мг,

2,03 ммоля, регистрационный № CAS: 3685-25-4) в АЦН (15 мл) при 25°C добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (1,42 г, 5,08 ммоля) и 1-метилимидазол (5,34 г, 64,9 ммоля). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: МК) и получали искомое соединение (500 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 631,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[[Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоновая кислота

Метил-4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]циклогексанкарбоксилат (100 мг, 158 мкмолей) растворяли в MeOH (0,4 мл), затем добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (39,8 мг, 950 мкмолей), NaOH (38,00 мг, 950 мкмолей) и ТГФ (0,4 мл). Затем добавляли H_2O (0,2 мл) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь медленно нейтрализовывали 2М водным раствором HCl и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, затем сушили и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 617,4 $(M+H)^+$.

Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-N-(4-формилциклогексил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт IV)



GI

IV

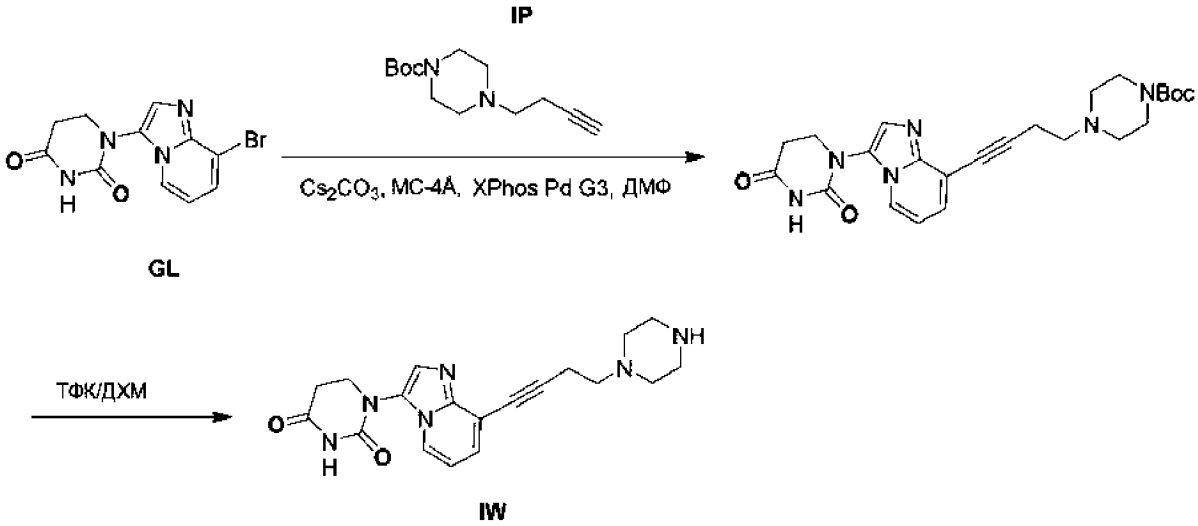
Стадия 1 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (3,00 г, 6,09 ммоля, промежуточный продукт GI) и (4-аминоциклогексил)метанола (787 мг, 6,09 ммоля) в АЦН (40 мл) добавляли 1-метилимидазол (1,50 г, 18,3 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (3,42 г, 12,2 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и получали неочищенное вещество. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение (1,70 г, выход 46%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,36 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,20 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 1,88-1,64 (m, 8H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,24 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,60 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 603,2 $(M+H)^{+\cdot}$

Стадия 2 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-N-(4-формилциклогексил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]диметилоксодиспиро[BLAH]карбоксамида (1,20 г, 1,99 ммоля) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли ПДМ (1,26 г, 2,98 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и водным раствором бикарбоната натрия, затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали неочищенное вещество. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:4) и получали искомое соединение (600 мг, 997 мкмолей, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 5H), 1,60-1,40 (m, 4H), 1,36-1,08 (m, 8H), 0,88 (s, 3H), 0,60 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 601,4 $(M+H)^+$.

1-[8-(4-Пиперазин-1-илбут-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт IW)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]бут-3-инил]пиперазин-1-карбоксилат

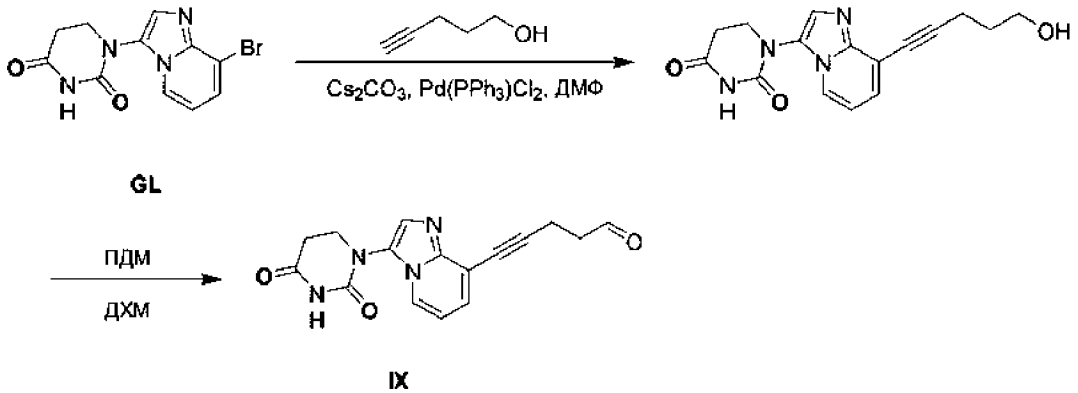
К раствору 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (140 мг, 452 мкмоля, промежуточный продукт GL) и трет-бутил-4-бут-3-инилпиперазин-1-карбоксилата (323 мг, 1,36 ммоля, промежуточный продукт IP) в ДМФ (6 мл) добавляли молекулярные сита 4 Å (50 мг), [2-(2-

аминофенил)фенил]палладий(1+)-дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфанметансульфонат (38,3 мг, 45,2 мкмоля) и Cs_2CO_3 (442 мг, 1,36 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 94%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 4H), 3,13-3,10 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 3H), 1,41 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 467,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[8-(4-Пиперазин-1-илбут-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]бут-3-инил]пиперазин-1-карбоксилата (47,0 мг, 100 мкмолей) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (114 мг, 1,01 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (48 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 367,1 $(M+H)^+$.

5-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]пент-4-иналь (промежуточный продукт IX)



IX

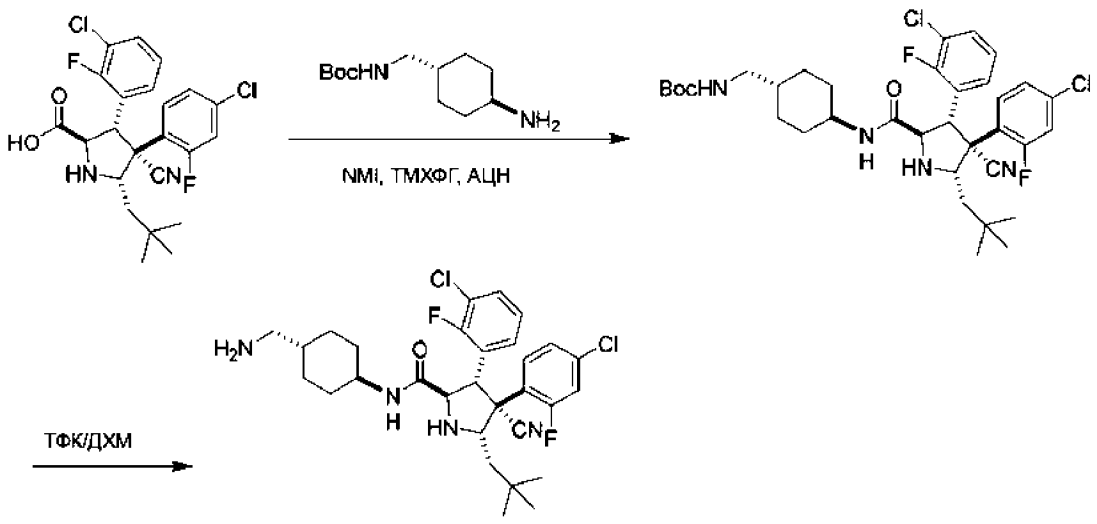
Стадия 1 - 1-[8-(5-Гидроксипент-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К смеси 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (500 мг, 1,62 ммоля, промежуточный продукт GL), CuI (15,4 мг, 80,9 мкмоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (114 мг, 162 мкмоля) в ДМФ (2,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли пент-4-ин-1-ол (544 мг, 6,47 ммоля, регистрационный № CAS: 5390-04-5) и ТЭА (819 мг, 8,09 ммоля). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/i-PrOH = от 15/1 до 10/1) и получали искомое соединение (150 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 309,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,4, 12,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,55 (m, 5H), 2,40 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 2 - 5-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]пент-4-иналь

Смесь 1-[8-(5-гидроксипент-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (60,0 мг, 192 мкмоля) и ПДМ (122 мг, 288 мкмолей) в ДХМ (2,0 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (2,0 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2,0 мл×2). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл×3), органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомый продукт (60,0 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 311,1 $(M+H)^+$.

N-[4-(Аминометил)циклогексил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт IY)



IY

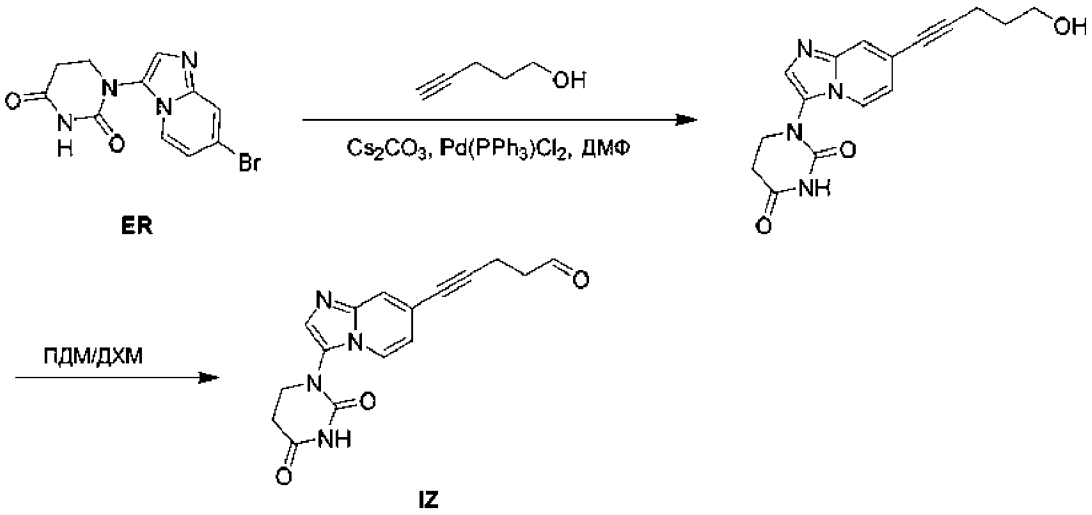
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[4-[[3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]циклогексил]метил]карбамат

К раствору 3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 855 мкмолей, промежуточный продукт GF), трет-бутил-N-[(4-аминоциклогексил)метил]карбамата (293 мг, 1,28 ммоля, регистрационный № CAS: 192323-07-2) в ДМФ (5 мл) добавляли ГАТУ (423 мг, 1,11 ммоля) и ДИЭА (553 мг, 4,28 ммоля) .Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 677,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - N-[4-(Аминометил)циклогексил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбоксамид

К смеси трет-бутил-N-[[4-[[3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]циклогексил]метил]карбамата (50,0 мг, 73,7 мкмоля) и ДХМ (0,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 84%, соль с ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 577,5 $(M+H)^+$.

5-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пент-4-иналь (промежуточный продукт IZ)



Стадия 1 - 1-[7-(5-Гидроксипент-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

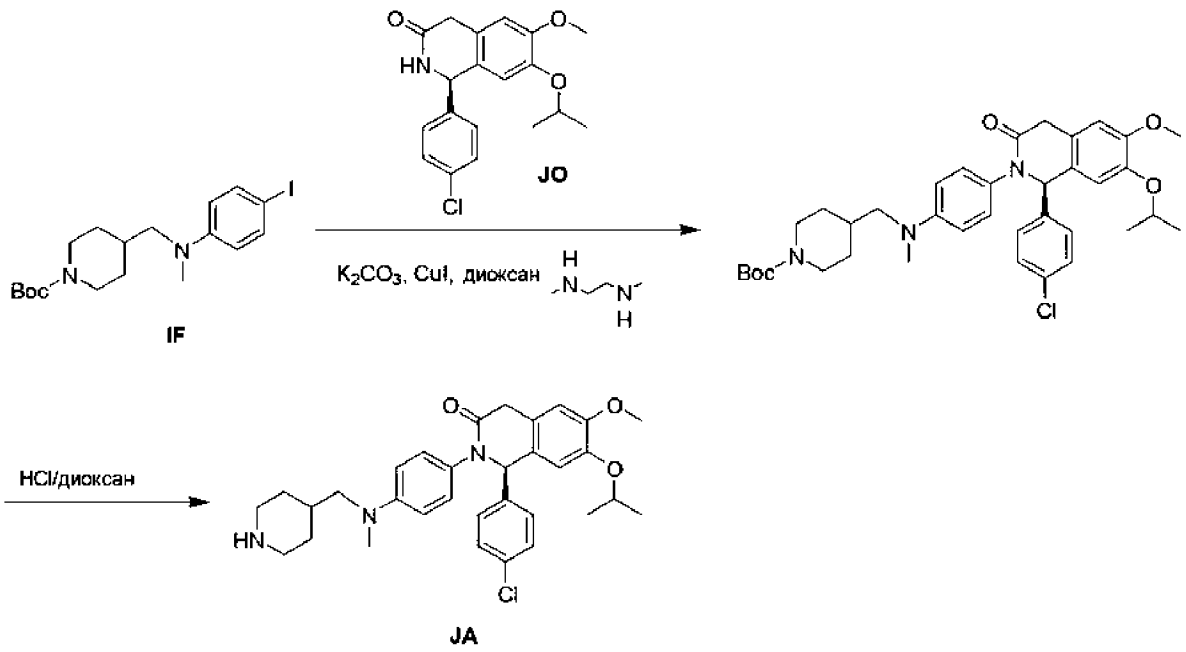
Смесь 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,20 г, 3,88 ммоля, промежуточный продукт ER), пент-4-ин-1-ола (1,31 г, 15,5 ммоля) , CuI (36,9 мг, 194 мкмоля), ТЭА (1,96 г, 19,4 ммоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (272 мг, 388 мкмолей) в ДМФ (8 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:ТГФ:ИПС = 8:8:1) и получали искомое соединение (700 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,85-8,18 (m, 1H), 8,14-7,10 (m, 2H), 6,92 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,61-3,48 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H).

Стадия 2 - 5-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пент-4-иналь

Смесь 1-[7-(5-гидроксипент-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (50,0 мг, 160 мкмолей) и ПДМ (101 мг, 240 мкмолей) в ДМФ (2,0 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного

раствора $Na_2S_2O_3$ (2 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл×2). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл×2), отделяли, сушили над безводным Na_2S0_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (30,0 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,4 $(M+H)^+$.

(1R)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4- [метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт JA)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[4-[(1R)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

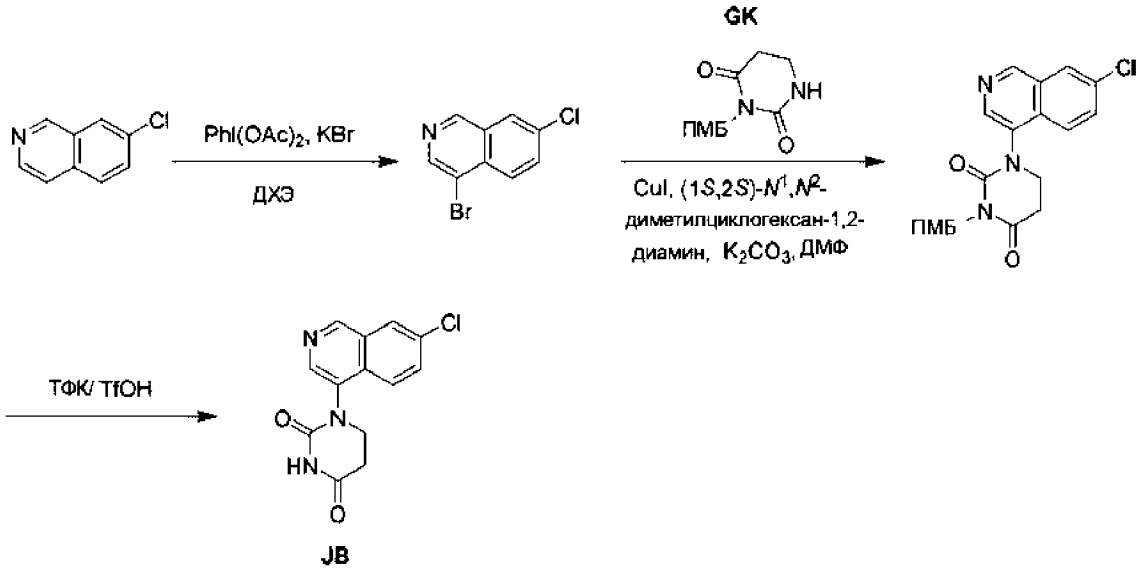
К раствору трет-бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (253 мг, 589 мкмолей, промежуточный продукт IF), (1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (170 мг, 491 мкмоль, промежуточный продукт JO) в диоксане (5 мл) добавляли CuI (4,68 мг, 24,5 мкмоля), затем N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (4,33 мг, 49,1 мкмоля), и карбонат калия (135 мг, 983 мкмоля). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1) и получали искомое

соединение (130 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 648,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - (1R)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4- [метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К смеси трет-бутил-трет-бутил-4-[[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (10,0 мг, 15,4 мкмоля) и ДХМ (1,0 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0. мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [водя (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 23-53%,11,5 мин). Искомое соединение (4,17 мг, выход 48%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,83-6,83 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 0,5H), 3,54 (s, 0,5H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,17-1,10 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 548,3 $(M+H)^+$.

1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (промежуточный продукт JB)



Стадия 1 - 4-Бром-7-хлоризохинолин

К раствору 7-хлоризохинолина (5,00 г, 30,5 ммоля, регистрационный № CAS: 34784-06-0) в ДХЭ (50 мл) добавляли $PhI(OAc)_2$ (14,7 г, 45,8 ммоля) и KBr (18,1 г, 152 ммоля) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После завершения смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (300 мл). Органический слой промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с использованием колонки с силикагелем и получали искомое соединение (5,50 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H).

Стадия 2 - 1-(7-Хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион

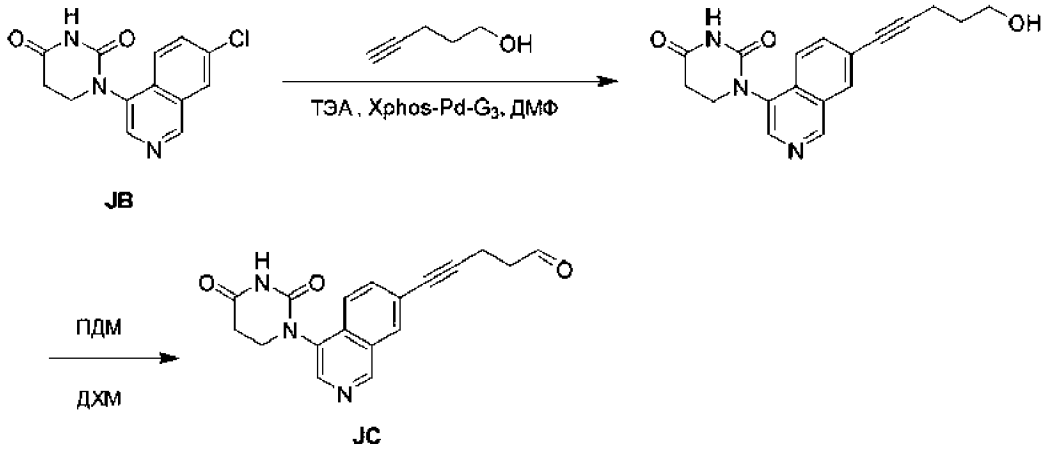
К раствору 4-бром-7-хлоризохинолина (2,00 г, 8,25 ммоля) и 3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (1,93 г, 8,25 ммоля, промежуточный продукт GK) в ДМФ (20 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (234 мг, 1,65 ммоля), CuI (314 мг, 1,65 ммоля) и K_2CO_3 (3,42 г, 24,7 ммоля). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. После завершения раствор реакционной смеси разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой: (C18, от 10 до 40% MeCN в H_2O, с добавлением 0,1% МК в H_2O) и получали искомое соединение (200 мг, выход 5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H).

Стадия 3 - 1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (50,0 мг, 126 мкмолей) добавляли к ТФК (0,5 мл) и TfOH (0,01 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения раствор реакционной смеси разбавляли водой (5 мл) и затем экстрагировали

этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка::Phenomenex luna C18, 150 мм×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% МК)-MeCN, MeCN, %: 8-38%); 11 мин) и получали искомое соединение (5,18 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 275,9 $(M+H)^+$.

5-[4-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]пент-4-иналь (промежуточный продукт JC)



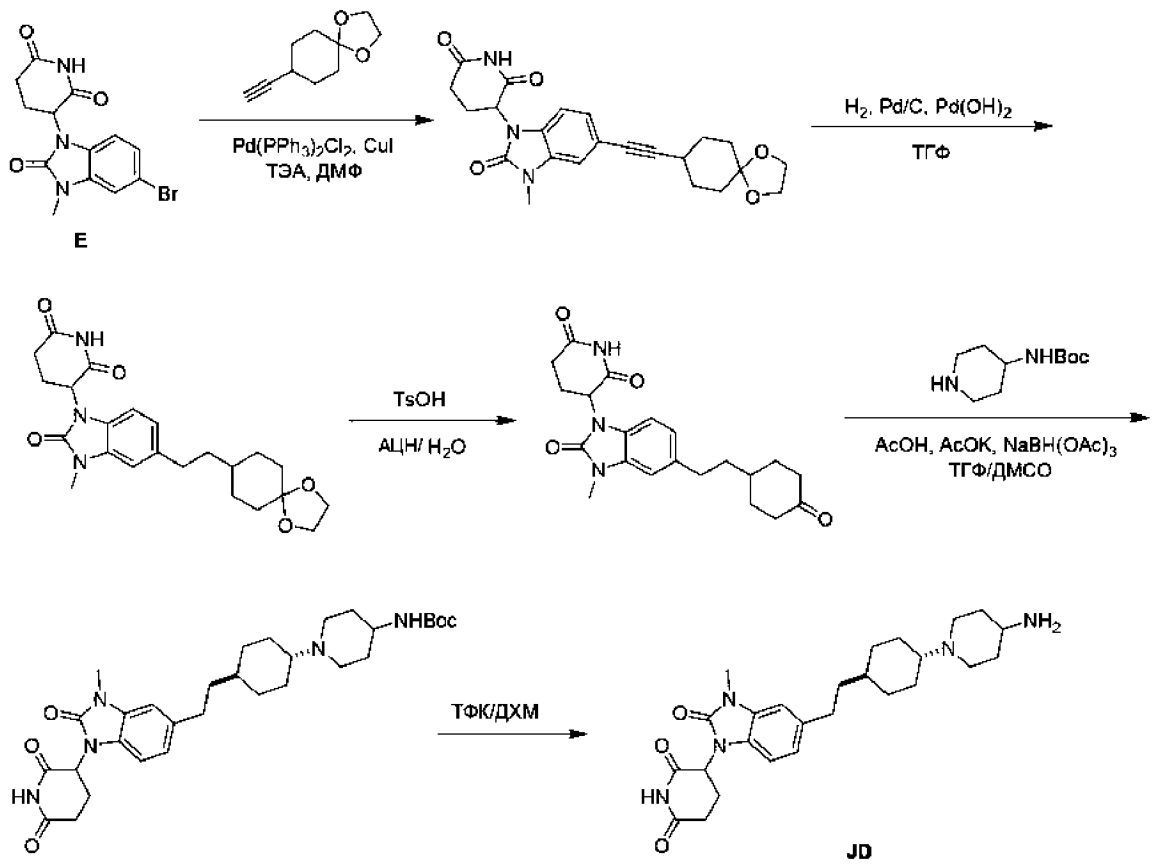
Стадия 1 - 1-[7-(5-Гидроксипент-1-инил)-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

Смесь 1-(7-хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-диона (50,0 мг, 181 мкмоль, промежуточный продукт JB), пент-4-ин-1-ола (18,3 мг, 217 мкмолей), XPhos-Pd-G3 (15,3 мг, 18,1 мкмоля), ТЭА (55,0 мг, 544 мкмоля) в ДМФ (2 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 0/1) и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 324,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 5-[4-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]пент-4-иналь

Смесь 1-[7-(5-гидроксипент-1-инил)-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (50,0 мг, 154 мкмоля) и ПДМ (98,4 мг, 231 мкмоль) в ДХМ (2 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (5 мл) и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл×2). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл×3), органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 322,2 $(M+H)^+$.

3-[5-[2-[4-(4-Амино-1-пиперидил)циклогексил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт JD)



Стадия 1 - 3-[5-[2-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

Готовили смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоля, промежуточный продукт E), 8-этинил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (368 мг, 2,22 ммоля, регистрационный № CAS: 96184-86-0), CuI (28,16 мг, 148 мкмолей), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмолей) и ТЭА (1,50 г, 14,7 ммоля) в ДМФ (5 мл) и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 1:9) и получали искомое соединение (255 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 425,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 3-[5-[2-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[5-[2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (230 мг, 543 мкмоля) в ТГФ (5,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (50 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (50 мг, 71,2 мкмоля, 20 мас.%). Суспензию дегазировали и трижды продували газообразным H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 4 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (220 мг, выход 94%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 428,5 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[2-(4-оксоциклогексил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-[5-[2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 467 мкмолей) в АЦН (2,0 мл) и H_2O (2,0 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (161 мг, 935 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и получали искомое соединение (120 мг, выход 66%) в виде желтого

масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,93-6,88 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 3H), 2,48-2,31 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 384,1 $(M+H)^+$.

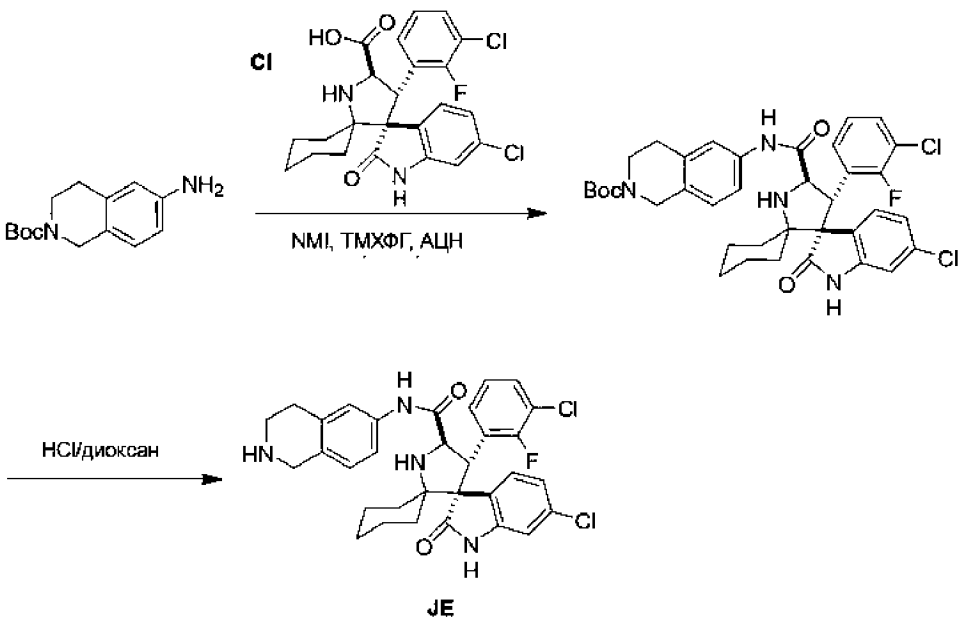
Стадия 4 - трет-Бутил-N-[1-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]циклогексил]-4-пиперидил]карбамат

К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[2-(4-оксоциклогексил)этил]бензимидазол-1-ил]пиперидин 2,6-диона (100 мг, 260 мкмолей) в ТГФ (2,0 мл) и ДМСО (0,4 мл) добавляли AcOK (76,7 мг, 782 мкмоля) и молекулярные сита 4 Å (5,00 мг). Затем к смеси добавляли AcOH (15,6 мг, 260 мкмолей). Затем добавляли трет-бутил-N-(4-пиперидил)карбамат (52,2 мг, 260 мкмолей) и смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. В заключение при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (55,2 мг, 260 мкмолей) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,4 мл) и смесь концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 568,5 $(M+H)^+$.

Стадия 5 - 3-[5-[2-[4-(4-Амино-1-пиперидил)циклогексил]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-N-[1-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этил]циклогексил]-4-пиперидил]карбамата (40,0 мг, 70,4 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (462 мг, 4,05 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 468,4 $(M+H)^+$.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксо-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)диспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт JE)



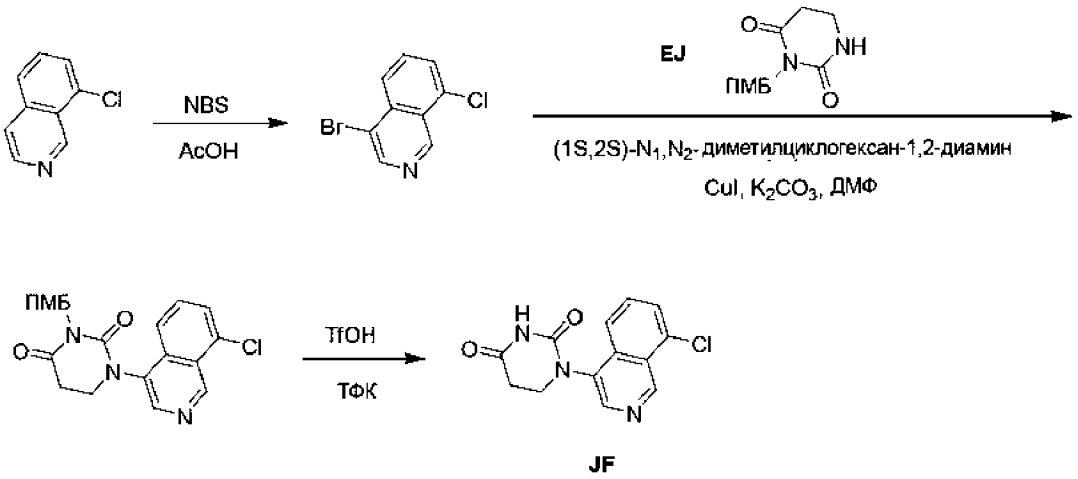
Стадия 1 - трет-Бутил-6-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-амино-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (300 мг, 1,21 ммоля, регистрационный № CAS: 164148-92-9) в АЦН (8 мл) добавляли 1-метилимидазол (495 мг, 6,04 ммоля), [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (1,02 г, 3,62 ммоля) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновую кислоту (559 мг, 1,21 ммоля, промежуточный продукт CI). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) и получали искомое соединение (500 мг, 576 мкмолей, выход 47%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,62 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,07-0,90 (m, 2H), 0,89-0,77 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 693,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксо-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)диспиро[BLAH]карбоксамид

К трет-бутил-6-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-3,4-дигидро- 1H-изохинолин-2-карбоксилату (250 мг, 288 мкмолей) добавляли раствор HCl/диоксан (2,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (180 мг, 285 мкмолей, выход 99%, соль с HCl) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 593,2 $(M+H)^+$.

1-(8-Хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JF)



Стадия 1 - 4-Бром-8-хлоризохинолин

К раствору 8-хлоризохинолина (5,00 г, 30,5 ммоля, регистрационный № CAS: 34784-07-1) в AcOH (50 мл) добавляли NBS (7,07 г, 39,7 ммоля), затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (3×80 мл). Объединенный органический слой подщелачивали с помощью $NaHCO_3$ до обеспечения pH = 6-7, затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА = 100:1 до ПЭ:ЭА = 50:1, ПЭ :ЭА = 10:1, пик 1: Rf = 0,74) и получали искомое соединение (1,00 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,56 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 241,9 $(M+H)^+$.

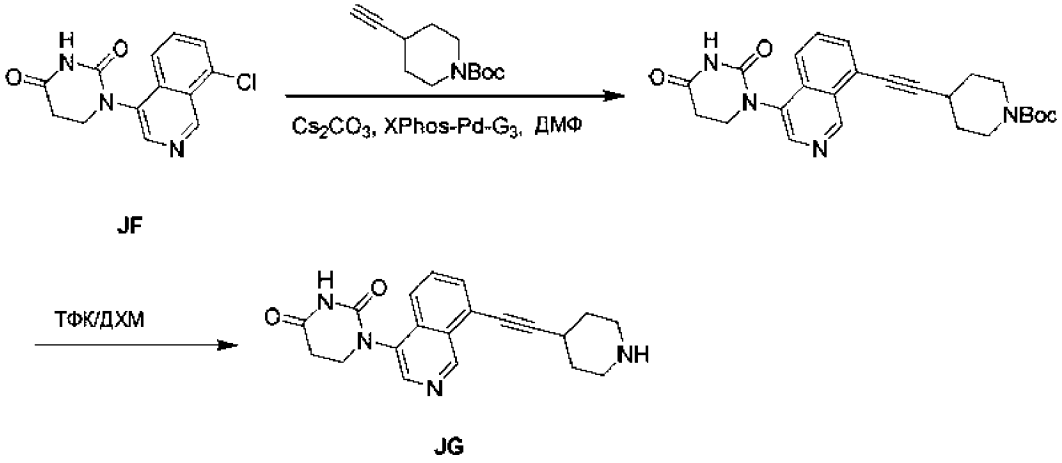
Стадия 2 - 1-(8-Хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору 4-бром-8-хлоризохинолина (100 мг, 412 мкмолей) и 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (96,6 мг, 412,37 мкмоля, промежуточный продукт EJ) в ДМФ (1 мл) добавляли CuI (7,85 мг, 41,2 мкмоля), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (5,87 мг, 41,2 мкмоля) и K_3PO_4 (175 мг, 824 мкмоля), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (5×30 мл). Затем объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (15 мг, выход 3,06%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89-9,56 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 396,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3 - 1-(8-Хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору 1-(8-хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (40,0 мг, 101 мкмоль) в ТФК (0,49 мл) добавляли TfOH (0,01 мл), затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% МК) и получали искомое соединение (3 мг, выход 10,77%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,59 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,75-3,69 (m 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 276,0 $(M+H)^+$.

1-[8-[2-(4-Пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JG)



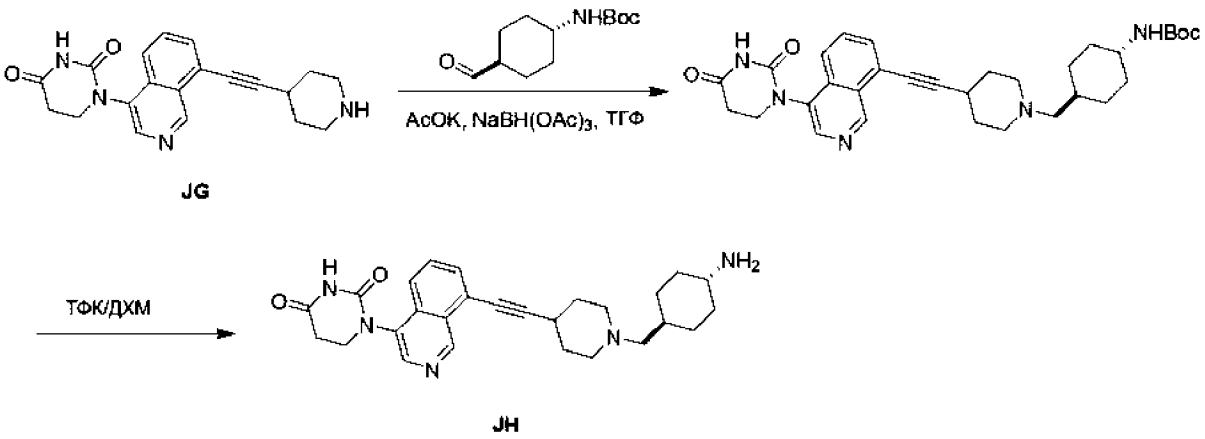
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 1-(8-хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-диона (400 мг, 1,45 ммоля, промежуточный продукт JF) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (455 мг, 2,18 ммоля, регистрационный № CAS: 287192-97-6) в ДМФ (12 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,36 г, 7,25 ммоля,) и XPhos-Pd-G_3 (122 мг, 145 мкмолей). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:этилацетат = от 1:0 до 1:4) и получали искомое соединение (550 мг, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[8-[2-(4-Пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (5,39 г, 47,3 ммоля), затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (520 мг, соль с ТФК) в виде зеленого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 349,1 $(M+H)^+$.

1-[8-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JH)



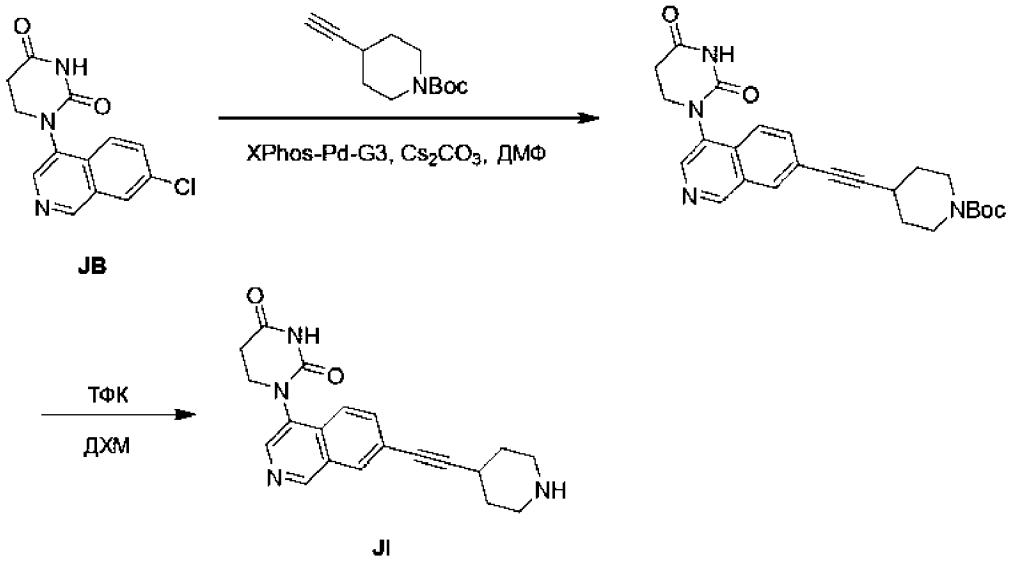
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

К смеси 1-[8-[2-(4-пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (520 мг, 1,12 ммоля, промежуточный продукт JG) в ТГФ (10 мл) добавляли AcOK (1,10 г, 11,2 ммоля) и перемешивали при 25°C в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (306 мг, 1,35 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-57-6) и смесь перемешивали в течение 20 мин. В заключение к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,19 г, 5,62 ммоля) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 560,5 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,23-2,93 (m, 6H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,19-1,84 (m, 5H), 1,78 (d, J = 10,8 Гц, 5H), 1,54 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,21-1,12 (m, 1H), 1,11 (s, 1H), 1,01-0,90 (m, 2H).

Стадия 2 - 1-[8-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (112 мг, 200 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (456 мг, 4,00 ммоля), затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (114 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 460,3 $(M+H)^+$.

1-[7-[2-(4-Пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JI)



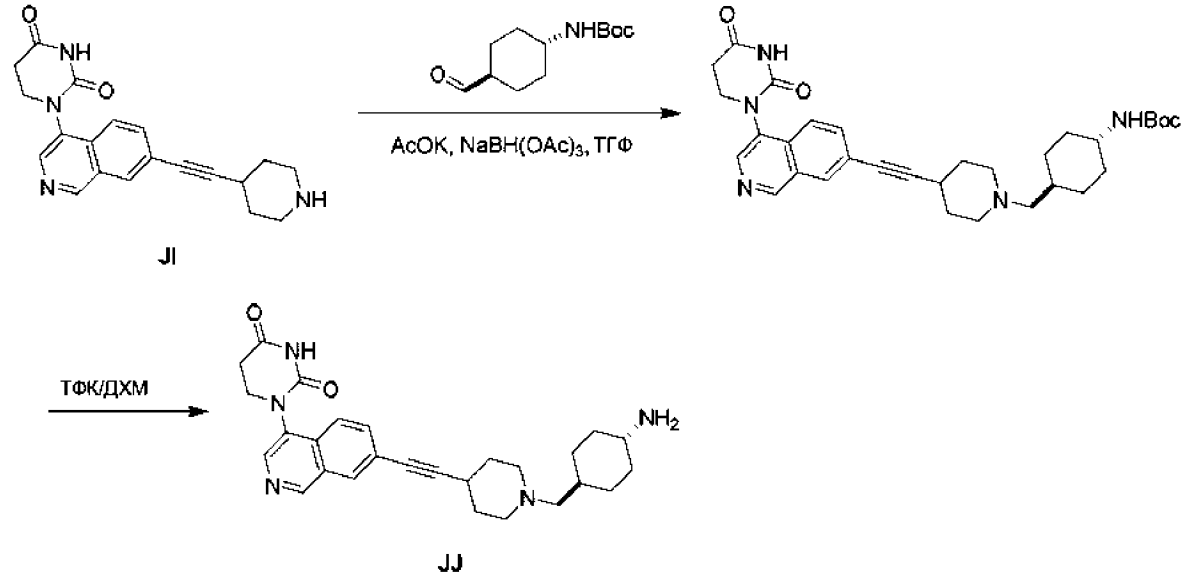
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 1-(7-хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-диона (300 мг, 1,09 ммоля, промежуточный продукт JB) и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (342 мг, 1,63 ммоля, регистрационный № CAS: 287192- 97-6) в ДМФ (12 мл) добавляли XPhos-Pd-G_3 (92,1 мг, 109 мкмолей) и Cs_2CO_3 (1,77 г, 5,44 ммоля), затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (15,0 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан:этилацетат = от 1:0 до 1:4) и получали искомое соединение (402 мг, выход 68%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,2 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85-7,70 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,87 (tt, J = 4,0, 8,4 Гц, 1H), 1,92 (ddd, J = 3,2, 6,4, 9,6 Гц, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2 - 1-[7-[2-(4-Пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 892 мкмоля) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ТФК (1,22 г, 10,7 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (412 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 349,3 $(M+H)^+$.

1-[7-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамат

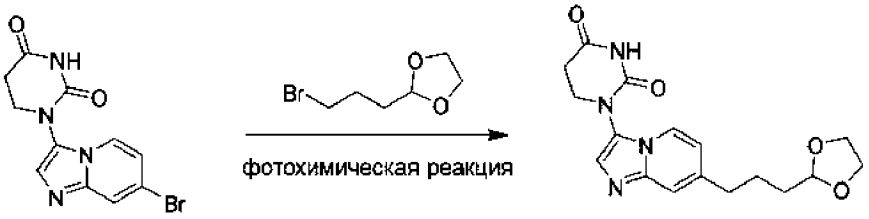
К раствору 1-[7-[2-(4-пиперидил)этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (412 мг, 891 мкмоль, соль с ТФК, промежуточный продукт JI) в ТГФ (9 мл) добавляли AcOK (874 мг, 8,91 ммоля), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(4-формилциклогексил)карбамат (243 мг, 1,07 ммоля, регистрационный № CAS: 181308-57-6) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Затем к смеси при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (378 мг, 1,78 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (363 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 560,4 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,29

(s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 5,2, 10,0, 12,0 Гц, 1H), 3,71 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,16 (dd, J = 4,4, 6,8 Гц, 2H), 2,97 (ddd, J = 6,0, 10,0, 16,4 Гц, 2H), 2,76 (td, J = 5,2, 16,8 Гц, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,77 (d, J = 9,2 Гц, 7H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30-0,78 (m, 6H).

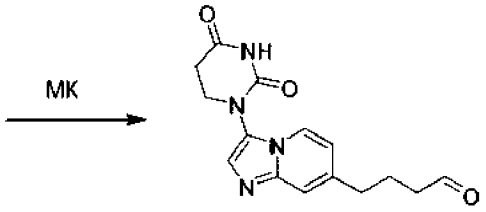
Стадия 2 - 1-[7-[2-[1-[(4-Аминоциклогексил)метил]-4-пиперидил]этинил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[4-[2-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]этинил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]карбамата (100 мг, 179 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (306 мг, 2,68 ммоля). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (102 мг, выход 99%, соль с ТФК) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 460,3 $(M+H)^+$.

4-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]бутаналь (промежуточный продукт JK)



ER



JK

Стадия 1 - 1-[7-[3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4 -дион

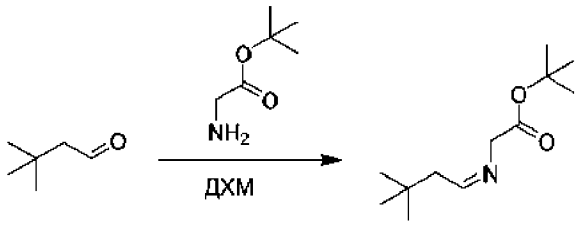
В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (500 мг, 1,62 ммоля, промежуточный продукт ER), 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксолан (315,50 мг, 1,62 ммоля), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (18,2 мг, 16,2 мкмоля), $NiCl_2$·dtbbpy (3,22 мг, 8,09 мкмоля), ТТМСС (402 мг, 1,62 ммоля, 0,5

мл) в ДМЭ (8 мл). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч с использованием синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/изопропанол = от 10/1 до 3/1) и получали искомое соединение (150 мг, выход 30%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 8,69 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 1,7, 7,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 1,2, 6,9 Гц, 1H), 4,70 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 345,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 4-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]бутаналь

Смесь 1-[7-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (100 мг, 290 мкмолей) и HCOOH (1,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 40 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (87,0 мг, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 301,0 $(M+H)^+$.

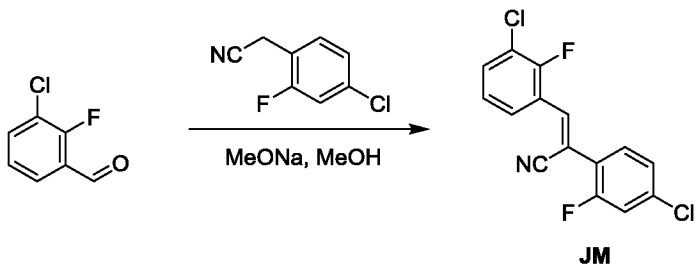
трет-Бутил-2-[(Z)-3,3-диметилбутилиденамино]ацетат (промежуточный продукт JL)



JL

Раствор трет-бутил-2-аминоацетата (10,0 г, 76,2 ммоля, регистрационный № CAS: 6456-74-2) и 3,3-диметилбутаналя (8,02 г, 80,0 ммоля, 10 мл, регистрационный № CAS: 2987-16-8) в ДХМ (150 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Искомое соединение (16,0 г, выход 83%) получали в виде зеленого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75-7,68 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,10 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (s, 9H).

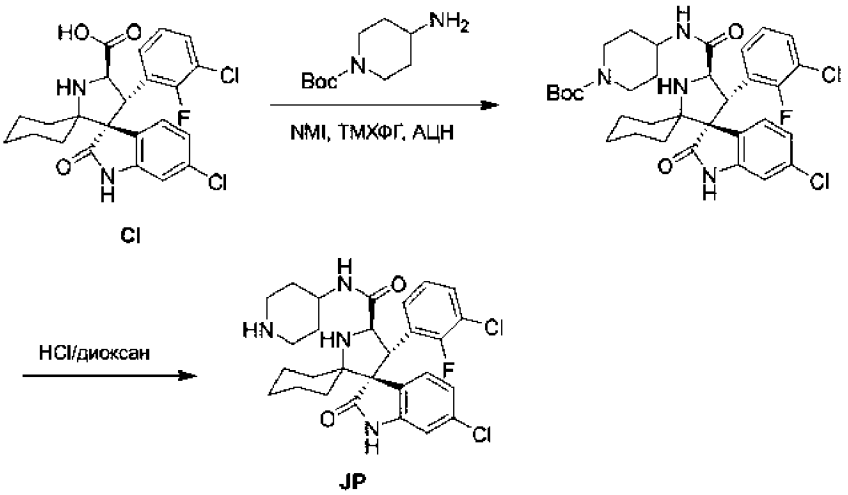
(Z)-3-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-еннитрил (промежуточный продукт JM)



JM

К смеси 3-хлор-2-фторбензальдегида (10,0 г, 63,1 ммоля, регистрационный № CAS: 85070-48-0) и 2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетонитрила (10,0 г, 58,9 ммоля, регистрационный № CAS: 75279-53-7) в MeOH (250 мл) медленно добавляли реагент NaOMe/MeOH (5,4 M, 32,7 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью H_2O (6 мл) и MeOH (10 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (18,0 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,09-8,02 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3H).

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт JP)



JP

Стадия 1 - трет-бутил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

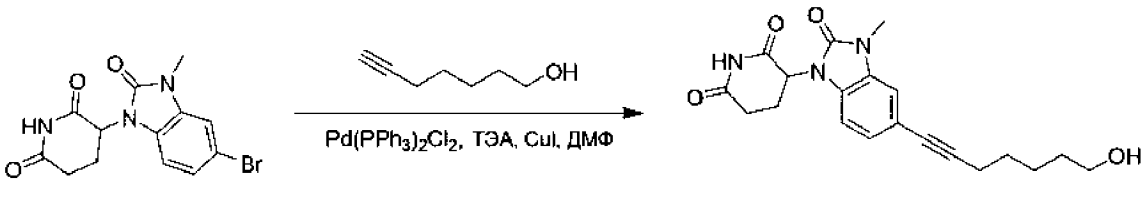
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (300 мг, 647 мкмолей, промежуточный продукт CI) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (129 мг, 647 мкмолей, регистрационный №

CAS: 502482-34-0) в АЦН (2 мл) при 25°C добавляли 1-метилимидазол (1,70 г, 20,7 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (454 мг, 1,62 ммоля). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (380 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 645,2 $(M+H)^+$.

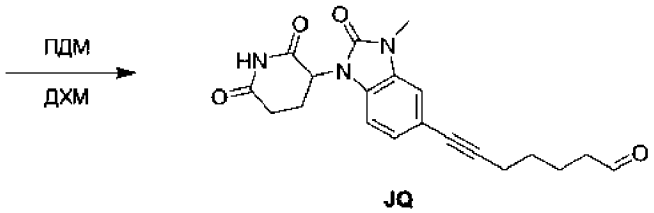
Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамид

К смеси трет-бутил-трет-бутил-4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 77,4 мкмоля) и ДХМ (0,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (50,0 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 545,2 $(M+H)^+$.

7-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гепт-6-иналь (промежуточный продукт JQ)



E



JQ

Стадия 1 - 3-[5-(7-Гидроксигепт-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

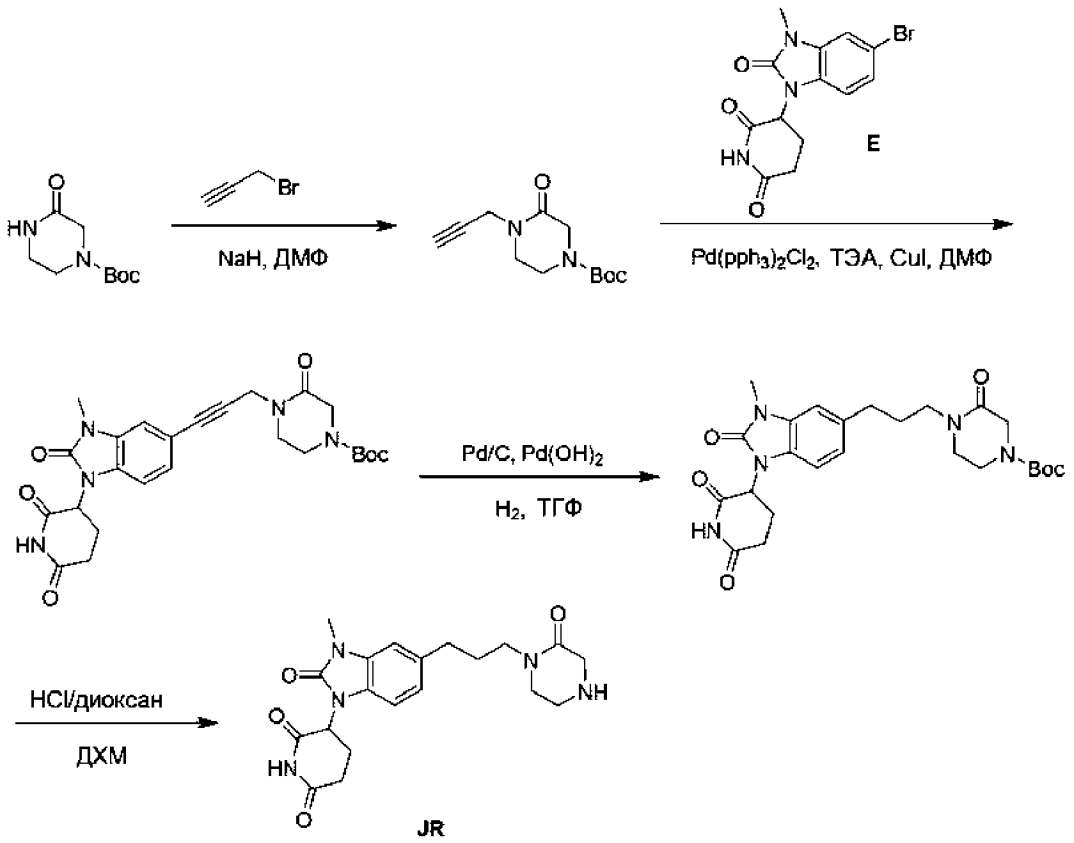
К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмолей, промежуточный продукт E), гепт-6-ин-1-ола (119 мг, 1,06 ммоля) в ДМФ (5 мл) добавляли CuI (8,45 мг, 44,3 мкмоля), ТЭА (897

мг, 8,87 ммоля), и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,2 мг, 88,7 мкмоля), Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) и получали искомое соединение (380 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 7-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гепт-6-иналь

К раствору 3-[5-(7-гидроксигепт-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (40,0 мг, 108 мкмолей) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (68,8 мг, 162 мкмоля). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакцию останавливали тиосульфатом натрия (2 мл) и с помощью $NaHCO_3$ (2 мл), затем смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (35,0 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 368,2 $(M+H)^+$.

3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(2-оксопиперазин-1-ил)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт JR)



Стадия 1 - трет-Бутил-3-оксо-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (3,00 г, 14,9 ммоля, регистрационный № CAS: 76003-29-7) в ТГФ (25 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли NaH (1,00 г, 25,0 ммоля, 60% дисперсия в минеральном масле), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем при 25°C добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,96 г, 16,4 ммоля, регистрационный № CAS: 106-96-7) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1) и получали искомое соединение (3,06 г, выход 86%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 4,29 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-3-оксо-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 6,30 ммоля), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,06 г, 3,15 ммоля, промежуточный продукт E), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (220 мг, 314 мкмолей), ТЭА (3,18 г, 31,4 ммоля) и CuI (119 мг, 629 мкмолей) в ДМФ (15 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (700 мг, выход 45%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,32 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

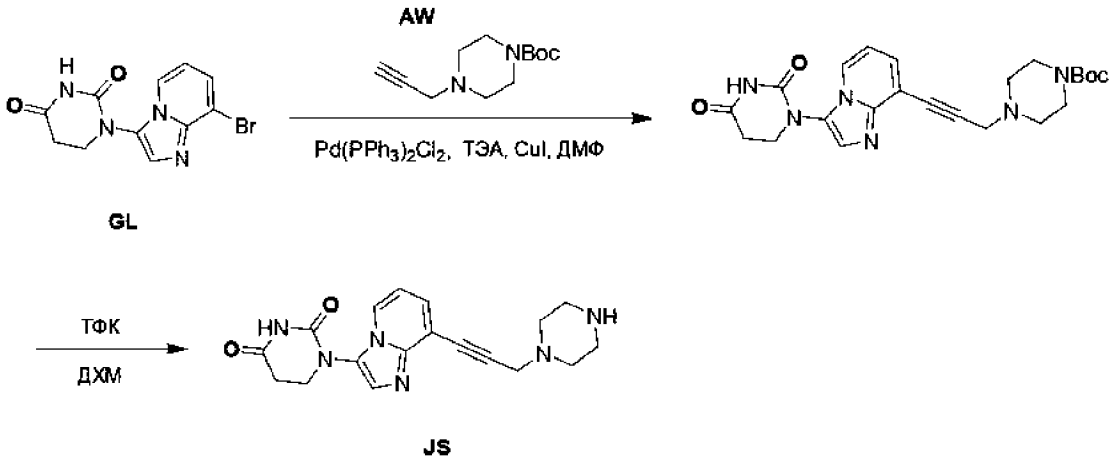
Стадия 3 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 605 мкмолей) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (80,0 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (80 мг). Суспензию дегазировали и трижды продували с помощью H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм^2) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (290 мг, выход 96%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,5 $(M-56)^+$.

Стадия 4 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(2-оксопиперазин-1-ил)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 100 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (38,0 мг, выход 87%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,2 $(M+H)^+$.

1-[8-(3-Пиперазин-1-илпроп-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (промежуточный продукт JS)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилат

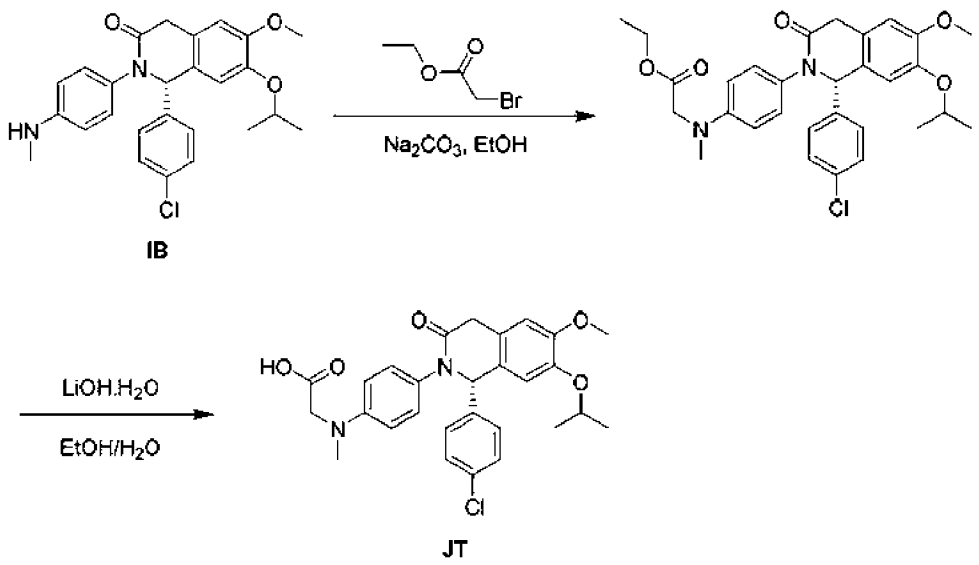
Смесь 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (185 мг, 598 мкмолей, промежуточный продукт GL), трет-бутил-4-проп-2-

инилпиперазин-1-карбоксилата (268 мг, 1,20 ммоля, промежуточный продукт AW), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42,0 мг, 59,8 мкмоля), ТЭА (605 мг, 5,98 ммоля) и CuI (22,8 мг, 119 мкмоль) в ДМФ (12 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (230 мг, выход 85%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,41 (d, J = 2,0 Гц, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 1-[8-(3-Пиперазин-1-илпроп-1-инил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К раствору трет-бутил-4-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин- 8-ил]проп-2-инил]пиперазин-1-карбоксилата (60,0 мг, 132 мкмоля) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (151 мг, 1,33 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 353,2 $(M+H)^+$.

2-[4-[(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]уксусная кислота (промежуточный продукт JT)



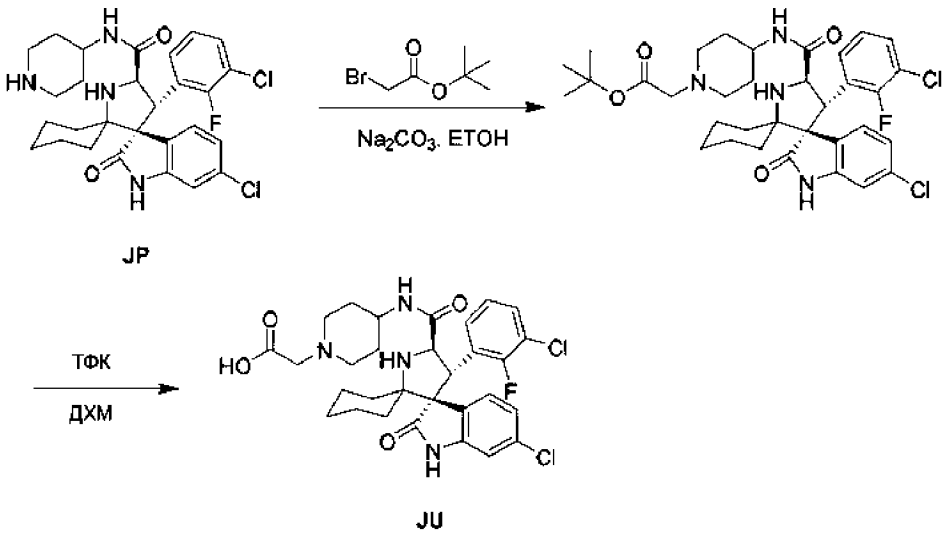
Стадия 1 - Этил-2-[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6- метокси-3-оксо-1,4 -дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]ацетат

К смеси трет-бутил-(1S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-она (80,0 мг, 177 мкмолей, промежуточный продукт IB), этил-2-бромацетата (88,8 мг, 532 мкмоля) в EtOH (2 мл) в атмосфере N_2 при 80°C одной порцией добавляли Na_2CO_3 (56,4 мг, 532 мкмоля). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 537,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[4-[(1S)-1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]уксусная кислота

К смеси терт-бутилэтил-2-[4-[(1S)-1-(4-хлорфенил)-7 -изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]ацетата (80,0 мг, 148 мкмолей) в EtOH (2 мл) и H_2O (2 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли водный раствор LiOH (1 M, 1,0 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения смесь экстрагировали с помощью ЭА (5 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (70,0 мг выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 509,2 $(M+H)^+$.

2-[4-[[Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]уксусная кислота (промежуточный продукт JU)



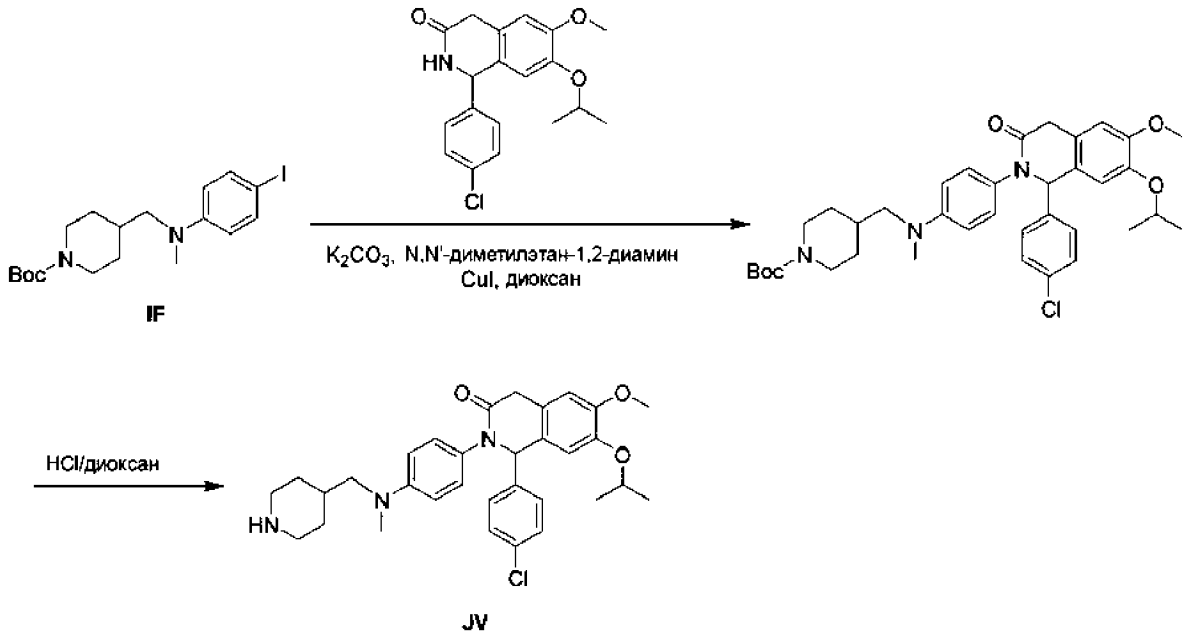
Стадия 1 - трет-бутил-2-[4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]ацетат

К смеси трет-бутил-трет-бутил-2-бромацетата (160 мг, 824 мкмоля, регистрационный № CAS: 5292-43-3), хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамида (90,0 мг, 164 мкмоля, промежуточный продукт JP) в EtOH (1 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли Na_2CO_3 (52,4 мг, 494 мкмоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 689,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]уксусная кислота

К смеси трет-бутил-трет-бутил-2-[4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]ацетата (70,0 мг, 106 мкмолей) и ДХМ (1 мл) в атмосфере N_2 при 25°C одной порцией добавляли ТФК (12,1 мг, 106 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч.. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 603,6 $(M+H)^+$.

1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он (промежуточный продукт JV)



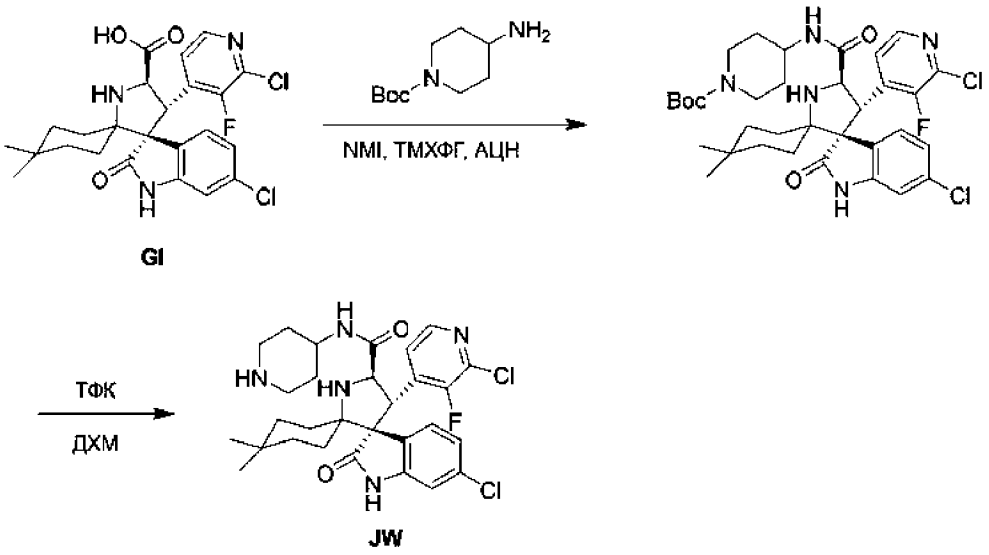
Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин- 2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-она (386 мг, 1,12 ммоля, регистрационный № CAS: 1313366-29-8) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-4-[(4-йод-N-метиланилино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,20 г, 2,79 ммоля, промежуточный продукт IF), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (9,83 мг, 111 мкмолей), CuI (10,6 мг, 55,8 мкмоля) и K_2CO_3 (308 мг, 2,23 ммоля). Смесь дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 20 ч. После завершения реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и получали искомое соединение (219 мг, выход 30%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 592,2 $(M+H-56)^+$.

Стадия 2 - 1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-он

К раствору трет-бутил-4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-2-ил]-N-метиланилино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 92,6 мкмоля) в ДХМ (2,0 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (33,8 мг, 4 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (54,0 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 548,5 $(M+H)^+$.

Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамид (промежуточный продукт JW)



GI

JW

Стадия 1 - трет-Бутил-4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

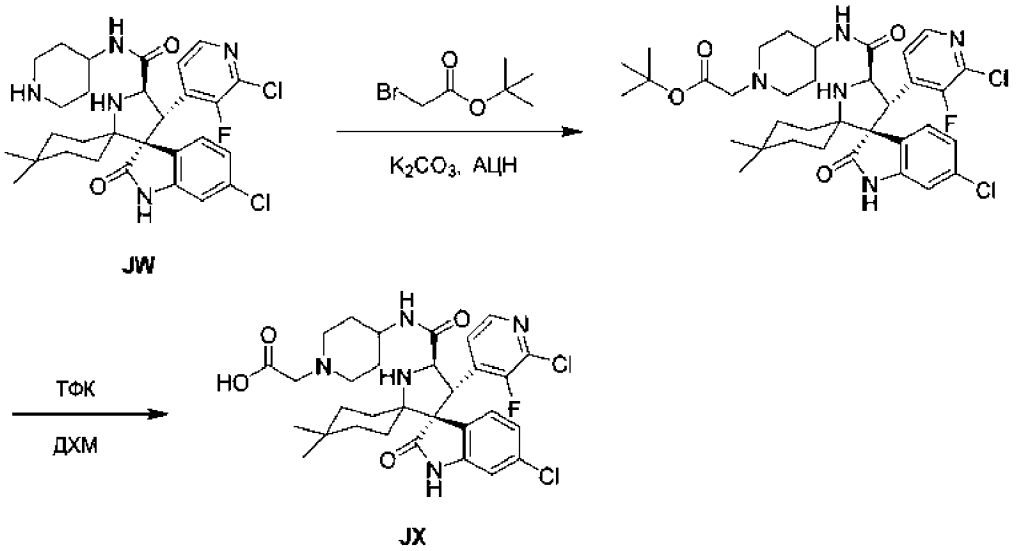
К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (1,00 г, 2,03 ммоля, промежуточный продукт GI) и трет бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (406 мг, 2,03 ммоля, регистрационный № CAS: 502482-34-0) в АЦН (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (1,67 г, 20,3 ммоля) и [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (1,99 г, 7,11 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (вода (0,1% МК)-АЦН) и получали искомое соединение (570 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400

МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,62 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,50 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,84 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,70 (d, J = 11,6 Гц, 4H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (dd, J = 3,2, 10,8 Гц, 1H), 1,25-1,07 (m, 3H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,88 (s, 3H), 0,59 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 674,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору трет-бутил-4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 222 мкмоля) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (924 мг, 8,10 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (120 мг, выход 93%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 574,6 $(M+H)^+$.

2-[4-[[Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]уксусная кислота (промежуточный продукт JX)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-[4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]ацетат

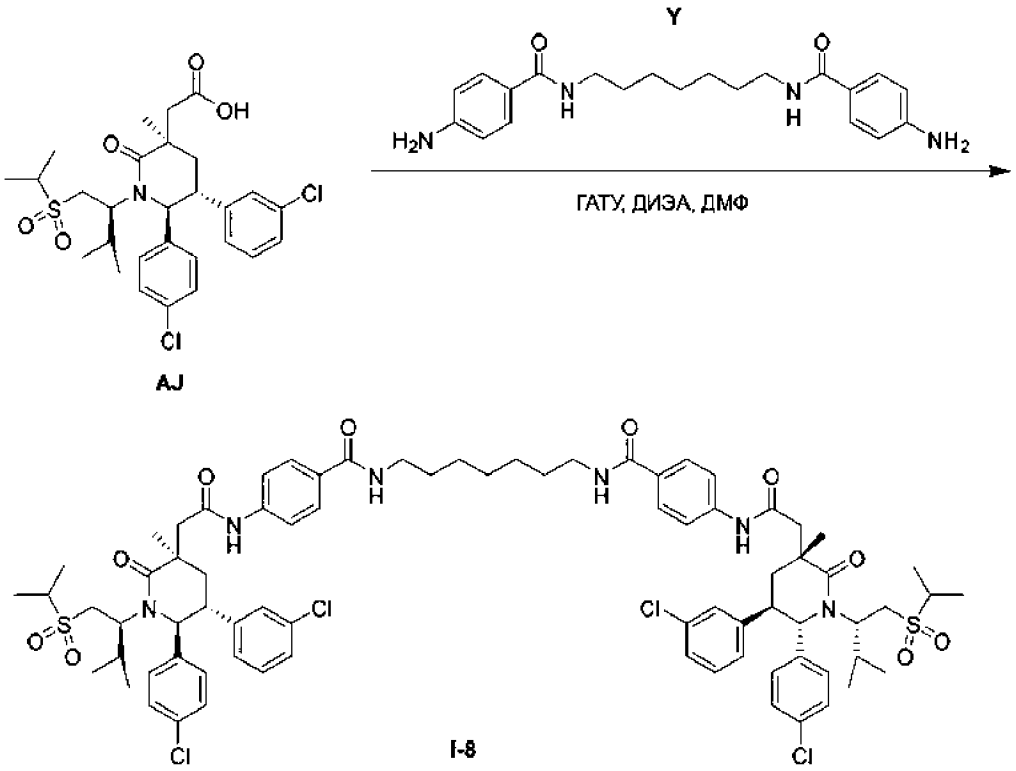
К раствору хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксо-N-(4-пиперидил)диспиро[BLAH]карбоксамида (120 мг, 174 мкмоля, соль с ТФК, промежуточный продукт JW) в АЦН (2,0 мл) добавляли K_2CO_3 (240 мг, 1,74

ммоля) и трет-бутил-2-бромацетат (40,7 мг, 209 мкмолей, регистрационный № CAS: 5292-43-3). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл).Объединенную органическую фазу промывали рассолом сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (180 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 688,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - 2-[4-[[Хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]уксусная кислота

К раствору трет-бутил-2-[4-[[хлор-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)диметилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]-1-пиперидил]ацетата (90,0 мг, 130 мкмолей) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (231 мг, 2,03 ммоля). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 92%, соль с ТФК) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 632,3 $(M+H)^+$.

Пример 1 (методика 1): Синтез 4-[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метил-1-[(2S)-3-метил-1-(пропан-2-сульфонил)бутан-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамидо]-N-[7-[(4-[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метил-1-[(2S)-3-метил-1-(пропан-2-сульфонил)бутан-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамидо]фенил)формамидо]гептил]бензамида (I-8)



При перемешивании к раствору 4-амино-N-[7-[(4-аминофенил)формамидо]гептил]бензамида (30 мг, 0,081 ммоля, промежуточный продукт Y) и [(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метил-1-[(2S)-3-метил-1-(пропан-2-сульфонил)бутан-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]уксусной кислоты (93 мг, 0,16 ммоля, промежуточный продукт AJ) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли ДИЭА (42 мг, 0,33 ммоля) и ГАТУ (43 мг, 0,12 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); подвижная фаза B: CH_3CN; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 65% B до 85% B за 7 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; искомые фракции собирали при 6,3 мин) и концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали и получали искомое соединение (7,9 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91-7,76 (m, 8H), 7,30-7,20 (m, 8H), 7,11-7,00 (m, 4H), 6,88-6,84 (m, 4H), 5,12 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 4,03 (dd, J = 13,9, 10,5 Гц, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 6H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,07 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,63 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,34 (t, J = 13,7 Гц, 2H), 2,25-2,21 (m,

2H), 2,16 (dd, J = 13,7, 3,1 Гц, 2H), 1,67-1,64 (m, 4H), 1,51-1,25 (m, 26H), 0,70 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,58 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 1468,9.

Таблица 8. Соединения, синтезированные по методике 1 с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и кислот

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
I-2[b]	AZ	AN	700,3	(ДМСО-d_6) 10,40 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31-3,21 (m, 3H), 2,71 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,27 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 0,98 (s, 9H)
I-3[b]	AZ	AJ	652,3	(ДМСО-d_6) 8,46 (s, 1H), 8,24 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,00 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,24-2,94 (m, 5H), 2,82 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,63 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,34 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 4H), 1,33-1,23 (m, 9H), 1,22 (s, 3H), 0,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,40 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
I-7[a]	AQ	AN	730,4	(ДМСО-d_6) 10,40 (s, 1H), 8,48 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 4,62-4,56 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,96 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,81-1,69 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,27 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 0,97 (s, 9H)
I-9	R	AM	910,4	(CD_3OD) 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,85 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,01 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,94- 2,72 (m, 2H), 2,12 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 1,99 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,87-1,47 (m, 13H), 1,17-0,86 (m, 2H)
I-10	AL	AJ	1121,9	(CD_3OD) 8,89 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,11 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,60-5,56 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,38 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,68-3,46 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 5H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,89 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,52-2,48 (m, 4H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,72-1,47 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,38-

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				1,34 (m, 11H), 1,05 (s, 9H), 0,68 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-11	X	AJ	1067,2	(CD_3OD) 8,89 (s, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,17-6,92 (m, 4H), 5,11 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 2H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,38 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 13,9, 10,4 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,59 (q, J = 14,4, 12,1 Гц, 1H), 3,31-3,17 (m, 5H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,89 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,52-2,48 (m, 4H), 2,42 -2,14 (m, 4H), 2,10 (tq, J = 10,5, 3,5, 2,5 Гц, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,42 (dd, J = 6,8, 1,2 Гц, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,68 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,52 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-12	AL	AM	1135,9	(CD_3OD) 8,89 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,55-7,38 (m, 5H), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,13-7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,63-4,46 (m, 3H), 4,37 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,39-2,18 (m, 3H), 2,17-1,88 (m, 3H), 1,87-1,52 (m, 10H), 1,41-1,37 (m, 6H), 1,05-1,02 (m, 11H)
I-13	X	AM	1079,8	(CD_3OD) 8,88 (s, 1H), 7,91-7,80 (m, 2H), 7,75-7,61 (m, 3H), 7,55-7,36 (m, 5H), 7,25 (td, J = 7,5, 6,9, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,65-4,52 (m, 4H), 4,36 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (td, J = 7,4, 2,1 Гц, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 11H)
I-14	AI	AJ	1013	(CD_3OD) 7,84-7,73 (m, 4H), 7,37-7,18 (m, 4H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,87 (t, J = 3,8 Гц, 2H), 5,30 (dt, J = 12,4, 5,0 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 13,9, 10,5 Гц, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 5H), 3,32-3,29 (m, 3H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,84-2,57 (m, 4H), 2,34 (t, J = 13,6 Гц, 1H), 2,27-2,10 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,50-1,29 (m, 11H), 0,70 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,58 (d, J = 7,0 Гц, 3H)
I-15	Q	AJ	938,1	(CD_3OD) 8,19 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 13,9, 10,5 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 3,55 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,33-3,19 (m, 5H), 3,11 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,00-2,73 (m, 6H), 2,47 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,37-2,11 (m, 2H), 2,05 (d, J =

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				13,4 Гц, 1H), 1,72-1,46 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 17H), 0,68 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-16	R	AN	942,5	(ДМСО-d_6) 11,07 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,40 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,47 (dt, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,43-4,27 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,48-1,21 (m, 3H), 0,98 (s, 9H)
I-17	U	AN	938,6	(CD_3OD) 8,25 (dd, J = 8,4, 3,9 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,7, 1,9 Гц, 1H), 7,47-7,33 (m, 4H), 7,27 (ddd, J = 10,6, 8,4, 3,1 Гц, 2H), 7,13 (dt, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,38-5,26 (m, 1H), 4,78 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 4,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01-2,69 (m, 3H), 2,56 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,95 (p, J = 6,7 Гц, 2H), 1,72 (dd, J = 14,4, 9,9 Гц, 1H), 1,50-1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 9H)
I-18	U	AM	904,2	(CD_3OD) 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15-6,93 (m, 6H), 6,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 10,1, 3,7 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 3,58 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,99-2,70 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,22-0,92 (m, 2H)
I-19	AL	AN	1169,9	(CD_3OD) 8,88 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 4,78 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J = 8,7, 3,8 Гц, 2H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,52 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,09 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 10,9, 3,9 Гц, 1H), 3,39 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,72 -1,59 (m, 5H), 1,40-1,36 (m, 7H), 1,05 (d, J = 6,2 Гц, 18H)
I-20	X	AN	1113,8	(CD_3OD) 8,88 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50 -7,39 (m, 5H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 3H), 4,52 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H),

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				2,39 (td, J = 7,6, 7,2, 2,4 Гц, 2H), 2,23 (dd, J = 13,2, 7,7 Гц, 1H), 2,10 (ddd, J = 13,3, 9,1, 4,5 Гц, 1H), 1,93 (dq, J = 13,7, 6,9 Гц, 2H), 1,72 (dd, J = 14,2, 10,0 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 1,06 (d, J = 2,1 Гц, 18H)
I-21	S	AJ	938,1	(CD_3OD) 8,19 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 4H), 6,96-6,90 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 13,9, 10,4 Гц, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,18 (m, 4H), 3,13-3,08 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,46 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,38-2,13 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,76 -1,47 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,36-1,31 (m, 11H), 0,68 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-22	AG	AJ	1009,7	(CD_3OD) 7,30-7,13 (m, 5H), 7,10-7,05 (m, 5H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 3H), 5,35-5,16 (m, 1H), 5,09 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,63 -3,40 (m, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,99 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,93-2,61 (m, 5H), 2,54 (dd, J = 13,5, 8,6 Гц, 1H), 2,35-2,02 (m, 5H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,49-1,27 (m, 10H), 0,69 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,53 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-23	AK	AJ	1287,3	($CDCl_3$) 7,30-7,21 (m, 8 H), 7,14-7,04 (m, 4H), 7,04 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,97 (t, J = 4,2 Гц, 2H), 6,31 (s, 2H), 5,12 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 4,07 (dd, J = 13,5, 10,3 Гц, 2H), 3,51 (t, J = 12,3 Гц, 2H), 3,39-3,22 (m, 6H), 3,13 (p, J = 6,9 Гц, 2H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,58 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,33 (t, J = 13,6 Гц, 2H), 2,23 (dt, J = 13,7, 6,9 Гц, 2H), 2,11 (dd, J = 13,5, 3,2 Гц, 2H), 1,66 -1,50 (m, 6H), 1,47 (dd, J = 6,9, 1,3 Гц, 12H), 1,38-1,28 (m, 18H), 0,68 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,51 (d, J = 6,9 Гц, 6H)
I-24	AH	AJ	1013,2	(CD_3OD) 7,92-7,76 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 5,8, 3,9 Гц, 2H), 5,45-5,28 (m, 1H), 5,12 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 13,9, 10,5 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,42 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,17-2,96 (m, 4H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,63 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 2,34 (t, J = 13,7 Гц, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 11H), 0,70 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,58 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-25	AE	AJ	1009,2	(CD_3OD) 7,86 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,14-6,97 (m, 6H), 6,92-6,85 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,76 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 3,59 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,86-2,77

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				(m, 2H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,34 (t, J = 13,7 Гц, 1H), 2,24-2,18 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 11H), 0,70 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,57 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-26	W	AJ	917	(CD_3OD) 7,75 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,14 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (dq, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 5,18 (ddd, J = 13,3, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 13,9, 10,4 Гц, 1H), 3,65-3,47 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 5H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,60-2,39 (m, 4H), 2,34-2,12 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,46-1,27 (m, 11H), 0,68 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,56-0,48 (m, 3H)
I-27	AF	AJ	995,7	(ДМСО-d_6) 11,00 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,43 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 4,1, 2,2 Гц, 2H), 5,16 (dd, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 5,04 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 3,87 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 3,60 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 3,41 (dt, J = 13,7, 6,8 Гц, 3H), 3,19 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 14,0 Гц, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,24-2,06 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,83 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 1,39-1,21 (m, 10H), 0,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,44 (d, J = 6,9 Гц, 3H)
I-28	H	AN	942,7	($^1CD_3OD$) 8,36 (dd, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,47-7,32 (m, 4H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,07-6,91 (m, 3H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,02 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,92-2,71 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,75 (td, J = 15,2, 7,8 Гц, 6H), 1,54 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 1,44-1,26 (m, 1H), 1,06 (s, 9H)
I-29	V	AM	891	(CD_3OD) 7,83-7,68 (m, 4H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,15 (dt, J = 13,4, 4,7 Гц, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 9,3, 2,6 Гц, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,61 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,01-2,73 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,22- 0,91 (m, 2H)
I-30	T	AN	938,6	($^1CD_3OD$) 8,30 (dd, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,34 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,18-6,95 (m, 3H), 5,30 (dq, J = 11,8, 5,5 Гц, 1H),

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				4,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 3,77 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 3,58 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 3,01-2,70 (m, 3H), 2,63 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,99 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 1,72 (dd, J = 14,4, 9,8 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H)
I-31	V	AN	923,6	(CD_3OD) 8,41-8,24 (m, 1H), 7,83-7,66 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,79 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,40 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,90 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 3,73-3,52 (m, 2H), 2,98-2,71 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,97 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,08 (d, J = 7,0 Гц, 9H)
I-32	AP	AN	1341,7	($CDCl_3$) 10,38 (s, 2H), 8,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,55-7,52 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,16 (dd, J = 22,4, 10,3 Гц, 10H), 6,19-6,17 (m, 2H), 4,79 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,12 ((d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,47-3,45 (m, 4H), 2,82 (s, 1H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,48-1,19 (m, 12H), 1,03 (s, 18H)
I-33	AO	AN	1345,6	($CDCl_3$) 10,42 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,28-7,09 (m, 10H), 6,64 (s, 2H), 4,77 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,54 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,69-3,64 (m, 12H), 1,59 (dd, J = 14,5, 9,8 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,02 (s, 18H)
I-34[c]	CJ	AN	1161,5	(CD_3OD) 8,48-8,04 (m, 2H), 7,75 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49-7,33 (m, 4H), 7,30-6,83 (m, 9H), 5,15-5,10 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 2H), 4,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,73-4,63 (m, 3H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,10 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H), 3,92 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 3,79 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,28-3,06 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 3H), 1,48 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,20-1,02 (m, 18H)
I-35	CG	AM	922,3	(CD_3OD) (7,76-7,68 (m, 4H), 7,66-7,52 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,10 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 5,32 (dd, 13,2, 5,2 Гц, 2H), 4,99 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,72 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,85-1,57 (m, 9H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,25 (s, 2H)
I-36[c]	DU	AN	615,0	(CD_3OD) 8,23-8,33 (m, 2 H) ,7,62-7,82 (m, 3 H) , 7,35-7,54 (m, 6 H) , 7,26-7,32 (m, 2 H) , 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 1 H) , 5,48 (d, J = 7,2, 3,2 Гц, 1 H) , 4,75-4,85 (m, 2 H) , 4,53-4,62 (m, 1 H) , 4,22 (d, J = 7,6 Гц, 1 H) , 4,13-4,17 (m, 2 H) , 3,81-4,02 (m, 8 H) , 3,76 (d,

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
				J = 5,2 Гц, 2 H) , 3,68-3,73 (m, 4 H) , 3,56-3,62 (m, 2 H) , 3,37 (s, 1 H) , 2,66-2,70 (m, 3 H) , 2,03-2,41 (m, 4 H) , 1,77 (d, J = 14,4 Гц, 5 H), 1,56-1,68 (m, 2 H), 1,50 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,39-1,48 (m, 2 H) , 1,29 (d, J = 6,8 Гц, 1 H) , 1,08-1,20 (m, 3 H) , 1,03 (s, 9 H)
I-37[c]	DQ	AN	1205,5	($CDCl_3$) 10,35 (d, J = 6,8 Гц, 1 H) 8,32-8,48 (m, 1 H) 7,73-7,86 (m, 1 H) 7,46-7,57 (m, 2 H) 7,32-7,37 (m, 1 H) 6,96-7,26 (m, 8 H) 6,85-6,95 (m, 1 H) 6,79 (dd, J = 8,0, 2,57 Гц, 1 H) 6,72 (d, J = 2,4 Гц, 1 H) 6,58-6,65 (m, 1 H) 6,18-6,45 (m, 1 H) 5,07-5,15 (m, 1 H) 4,98-5,05 (m, 1 H) 4,88-4,96 (m, 1 H) 4,65-4,79 (m, 1 H) 4,47-4,57 (m, 1 H) 4,27-4,41 (m, 1 H) 4,05-4,17 (m, 3 H) 3,93 (d, J = 4,8 Гц, 3 H) 3,87 (s, 2 H) 3,66-3,80 (m, 4 H) 3,52 (d, J = 14,8 Гц, 1 H) 2,87-3,25 (m, 2 H) 2,62-2,84 (m, 3 H) 2,27 (d, J = 11,6 Гц, 3 H) 1,83-2,01 (m, 2 H) 1,49-1,81 (m, 6 H) 1,40 (br d, J = 14,8 Гц, 1 H) 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 2 H) 1,20 (d, J = 6,8 Гц, 1 H) 0,95-1,08 (m, 18 H)
I-38[c]	CJ	CK	1234,4	(ДМСО-d_6) 10,41 (s, 1H), 8,65-8,57 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52-7,27 (m, 2H), 7,27-6,95 (m, 8H), 6,94-6,87 (m, 3H), 6,86-6,69 (m, 2H), 5,03 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,76-4,61 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 3H), 3,24-3,16 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 2H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 3H), 2,28-2,04 (m, 7H), 1,92-1,45 (m, 5H), 1,32-1,26 (m, 9H), 1,15-1,10 (m, 3H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,57 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
I-39	октан-1,8-диамин (регистрационный № CAS: 373-44-4)	AM	1273,4	(ДМСО-d_6) 10,60 (s, 2H), 10,22 (s, 2H), 8,33 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 7,69-7,60 (m, 6H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,40-6,31 (m, 2H),7,19-6,10 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,89-4,54 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 3,2-3,18 (m, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 8H), 1,53-1,40 (m, 8H), 1,29 (s, 8H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H)
I-40	DI	AM	922,3	(ДМСО-d_6) 10,19 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,94-6,81 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,81-4,63 (m, 2H), 3,30 (s, 9H), 2,90 (s, 3H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,08 (s, 5H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,71-1,44 (m, 9H), 1,24 (s, 1H), 0,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H)
I-41	2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этан	AM	1278,3	(ДМСО-d_6) 10,57 (s, 2H), 10,28-10,17 (m, 2H), 8,40 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 7,71-7,60 (m, 6H), 7,46 (d, J = 7,2

I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
	амин (регистрационный № CAS: 929-59-9)			Гц, 2H), 7,34 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,81-4,62 (m, 4H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,17 (s, 4H), 1,99 (s, 4H), 1,81 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 1,60 (d, J = 11,6 Гц, 10H), 1,36 (s, 2H), 1,23 (s, 4H)
I-42	R	DK	968,3	(ДМСО-d_6) 11,08 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 7,62 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,22-7,47 (m, 4 H), 7,12 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,93-7,05 (m, 3 H), 6,80-6,88 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,8, 5,32 Гц, 1 H), 4,29 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 3,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,97-3,04 (m, 2 H), 2,83-2,91 (m, 1 H), 2,54-2,74 (m, 6 H), 1,97-2,11 (m, 2 H), 1,91 (d, J = 13,6 Гц, 1 H), 1,67-1,78 (m, 10 H), 1,55 (dt, J = 14,8, 7,2 Гц, 6 H), 1,35-1,43 (m, 2 H), 1,20-1,28 (m, 2 H), 1,03-1,06 (m, 8 H), 0,72-0,87 (m, 1 H)
I-134[d]	GD	GC	923,3	11,00 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,95-3,72 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,46 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,94 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,85 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,52-1,20 (m, 8H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,87-0,74 (m, 1H)
I-135	FN	GF	897,6	10,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,80 (t, J = 6,4 Гц, 3H), 3,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,82 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,26-2,03 (m, 4H), 1,96-1,72 (m, 7H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,27-1,07 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 2H), 0,86 (s, 9H)
I-136	IQ	IL	965,4	11,15-11,05 (m, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,66 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 6H), 3,32-3,32 (m, 3H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 5H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 9H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,86-0,72 (m, 1H)

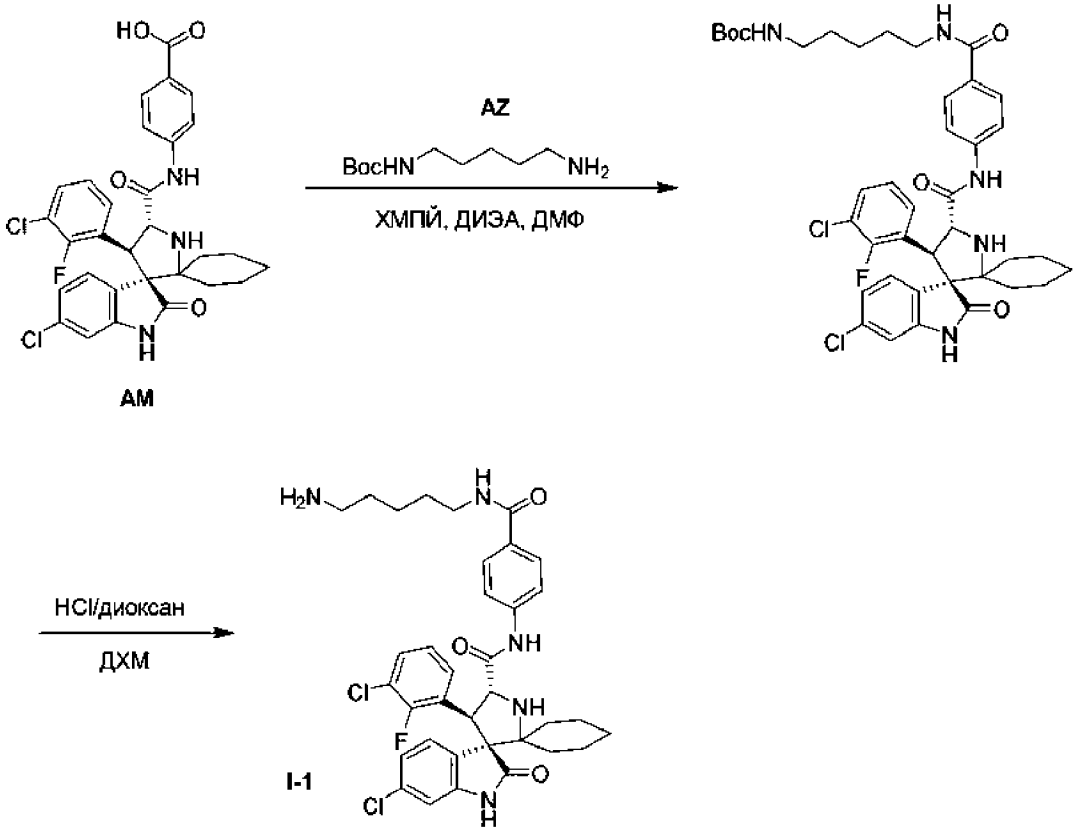
I-№	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц) δ
I-215	IM	JT	862,3	11,08 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,08 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,44 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 3,36-3,35 (m, 3H), 2,90 (s, 5H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,70-2,63 (m, 5H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-216	GS	JT	902,4	11,09 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,10-6,96 (m, 3H), 6,94-6,80 (m, 4H), 6,52 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,25-3,22 (m, 3H), 2,97-2,81 (m, 8H), 2,78-2,60 (m, 10H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H)

[a]Из продукта, полученного на стадии 1 методики 1, дополнительно удаляли защитную группу с использованием ТФК в ДХМ, реакцию проводили при КТ в течение 30 мин. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

[b]После проведения стадии 1 из продукта удаляли защитную группу с использованием раствора HCl/диоксан (4М) в ДХМ, реакцию проводили при КТ в течение 1 ч. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

[c]Из продукта реакции сочетания дополнительно удаляли защитную группу с использованием ТФК в ДХМ, реакцию проводили при КТ в течение 0,5-2 ч. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. [d]ЖХ-МС: указан ион $(M+3H)^+$.

Пример 2. Синтез (3'R,4'S,5'R)-N-(4-((5-аминопентил)карбамоил)фенил)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-1)



Стадия 1 - трет-Бутил-(5-(4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бензамидо)пентил)карбамат

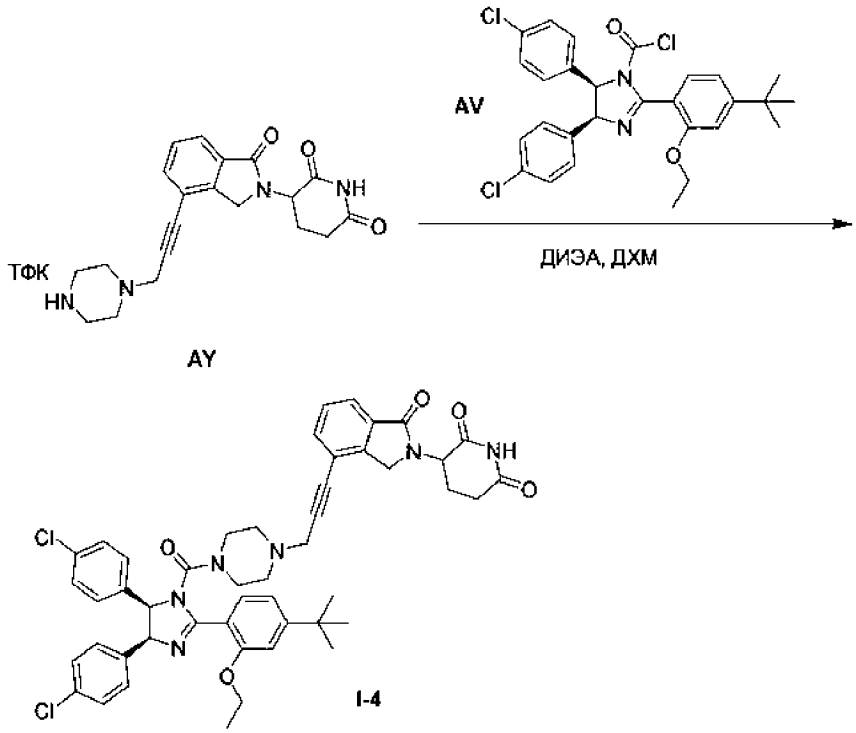
К раствору трет-бутил-N-(5-аминопентил)карбамата (20,8 мг, 103 мкмоля, 21,4 мкл, промежуточный продукт AZ) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИЭА (39,9 мг, 309 мкмолей, 53,8 мкл) и 2-хлор-1-метилпиридин-1-иййодид (31,58 мг, 123 мкмоля, регистрационный № CAS: 51644-96-3). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем добавляли 4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойную кислоту (60,0 мг, 103 мкмоля, промежуточный продукт AM), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 56-86%, 10 мин) и получали искомое соединение

(50,0 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 766,1 $(M+1)^+$.

Стадия 2 - (3'R,4'S,5'R)-N-(4-((5-Аминопентил)карбамоил)фенил)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид (I-1)

К раствору трет-бутил-(5-(4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бензамидо)пентилкарбамата (45,0 мг, 58,6 мкмоля) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %:19-49%, 10 мин) и получали искомое соединение (25,8 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 5H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,04 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,71-1,44 (m, 9H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,05-0,90 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 666,3 $(M+1)^+$.

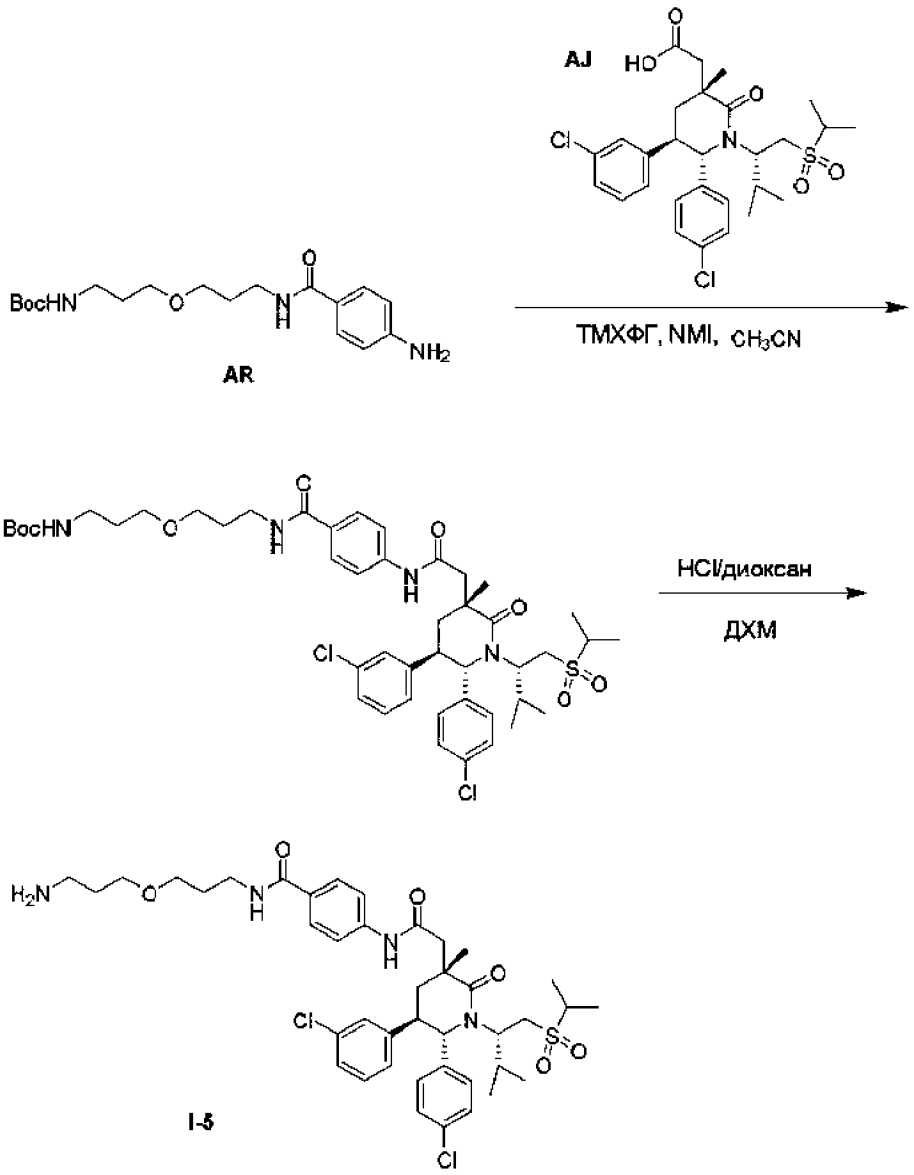
Пример 3. Синтез 3-[4-[3-[4-[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-дигидро имидазол-1-карбонил]пиперазин-1-ил]проп-1-инил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (I-4)



К смеси 3-[1-оксо-4-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 312 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт AY) и (4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5- дигидроимидазол-1-карбонилхлорида (165 мг, 312 мкмолей, промежуточный продукт AV) в ДХМ (10,0 мл) при 0°C добавляли ДИЭА (121 мг, 936 мкмолей, 163 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали с помощью H_2O (10,0 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 37-67%, 10 мин) и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04-11,00 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,71-5,66 (m, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H),

4,46-4,23 (m, 2H), 4,09 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 5H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 12H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 861,5 $(M+H)^+$.

Пример 4. Синтез N-[3-(3-аминопропокси)пропил]-4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензамида (I-5)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-[3-[[4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1- (изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензоил]амино]пропокси]пропил]карбамат

К раствору 2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-

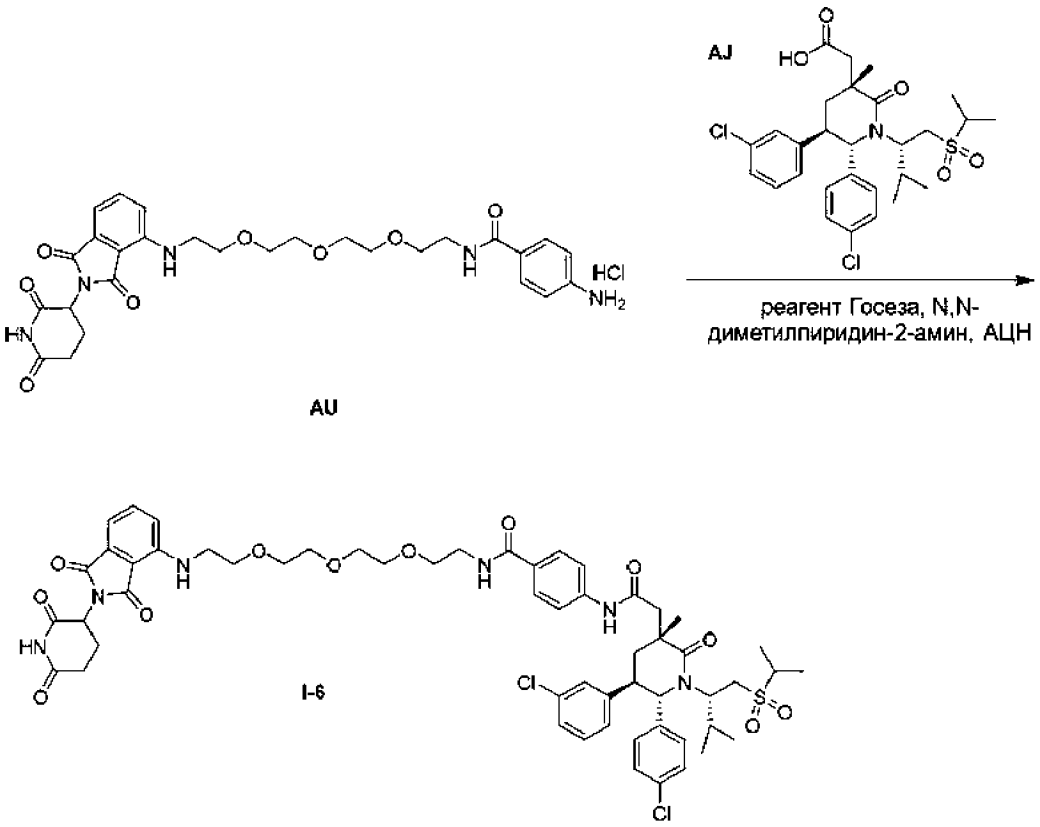
пиперидил]уксусной кислоты (50,0 мг, 87,9 мкмоля, промежуточный продукт AJ) в АЦН (2 мл) при 25°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (14,1 мг, 105 мкмолей) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем к реакционной смеси при 25°C добавляли трет-бутил-N-[3-[3-[(4-аминобензоил)амино]пропокси]пропил]карбамат (53,2 мг, 114 мкмолей, соль с ТФК, промежуточный продукт AR) и N,N-диметилпиридин-2-амин (32,2 мг, 263 мкмоля) в АЦН (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. После завершения к смеси добавляли 0,5 мл H_2O и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; B, %: 51-81%, 10 мин) и получали искомое соединение (31,0 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 901,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - N-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензамид (I-5)

К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[[4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]ацетил]амино]бензоил]амино]пропокси]пропил]карбамата (20,0 мг, 22,1 мкмоля) в ДХМ (0,5 мл) при 25°C добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2,50 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 25-55%, 10 мин) и получали искомое соединение (16,2 мг, выход 86%, соль с МК) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,48-7,26 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 5,03 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 8H), 3,13-3,02 (m, 3H), 2,75 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 9H), 0,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,43 (d, J = 6,4 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 801,2 $(M+H)^+$.

Пример 5. Синтез 4-[[2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-

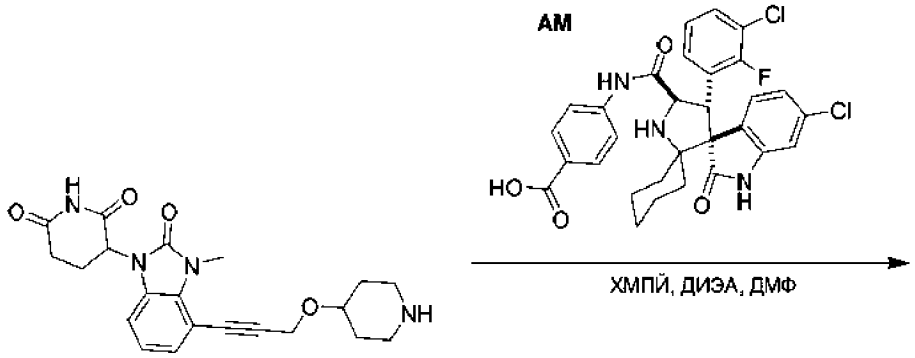
пиперидил]ацетил]амино]-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]бензамида (I-6)



К раствору 2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(1S)-1-(изопропилсульфонилметил)-2-метилпропил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидил]уксусной кислоты (20,0 мг, 35,1 мкмоля, промежуточный продукт AJ) в АЦН (0,5 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (5,64 мг, 42,2 мкмоля) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем полученный выше раствор добавляли к раствору 4-амино-N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]бензамида (21,2 мг, 35,1 мкмоля, соль с HCl, промежуточный продукт AU) и N,N-диметилпиридин-2-амина (12,8 мг, 105 мкмолей) в АЦН (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,1 мл) и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]) и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка:

Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]) и получали искомое соединение (15,5 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23-10,64 (m, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87-7,66 (m, 5H), 7,56 (dd, J = 7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,48-7,25 (m, 2H), 7,22-7,00 (m, 5H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,11-4,97 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 10,4, 14,4 Гц, 1H), 3,64-3,56 (m, 3H), 3,56 -3,52 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,40- 3,37 (m , 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,21-1,96 (m, 4H), 1,32-1,25 (m, 9H), 0,57 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1117,6 $(M+H)^+$.

Пример 6 (методика 2): Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(4-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-43)



К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)проп-1-инил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (40 мг, 78,3 мкмоля, соль с ТФК, промежуточный продукт ВВ) и 4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойной кислоты (45,6 мг, 78,3 мкмоля, промежуточный продукт АМ) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИЭА (50,6

мг, 391 мкмоля, 68,2 мкл) и ХМПЙ (2-хлор-1-метилпиридинийиодид, 24,0 мг, 94,0 мкмоля) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; B, %: 42-72%, 8 мин) и получали искомое соединение (7,86 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43-10,35 (m, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,10-3,78 (m, 2H), 3,69 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,69-1,43 (m, 7H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,09-0,90 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 960,3 $(M+H)^+$.

Таблица 9. Соединения, синтезированные по методике 2 с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и кислот

I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-44	BK	AM	962,5	11,17-10,96 (m, 1H), 10,70-10,48 (m, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 3H), 3,49-3,39 (m, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,04-0,91 (m, 1H), 0,91-0,79 (m, 1H)
I-45	BP	AM	988,6	11,09 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,88-7,58 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,70-1,26 (m, 14H), 1,23-0,71 (m, 4H)
I-46	BQ	AM	876,4	11,10 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,98 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,67-7,59 (m,

I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 3H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,04-0,79 (m, 2H)
I-47	BR	AM	932,4	11,13 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,22 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,49-7,31 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 4,83-4,65 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 6H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 1H)
I-48	BS	AM	890,5	11,15-11,06 (m, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,89-0,78 (m, 1H)
I-49	CV	AM	1021,3 (M+3)$^+$	11,10 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,67 (br s, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,20-1,94 (m, 5H), 1,93-1,71 (m, 6H), 1,71-1,32 (m, 12H), 1,07-0,79 (m, 2H)
I-50	BM	AM	977,6	11,36-10,28 (m, 2H), 10,22 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,97 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,69 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (s, 5H), 3,44 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,85 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,70-1,53 (m, 5H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,89-0,79 (m, 1H)
I-51	BT	AM	904,4	11,14-11,09 (m, 1H), 10,66-10,48 (m, 1H),

I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				10,32-10,17 (m, 1H), 8,49-8,41 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 2H), 7,13-6,95 (m, 5H), 6,75-6,65 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,84-4,63 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,39 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H)
I-52	BV	AM	952,5	11,16-11,03 (m, 1H), 10,68-10,56 (m, 1H), 10,30-10,05 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,82-4,59 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 2,97-2,79 (m, 6H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,88-1,44 (m, 11H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H), 0,89-0,76 (m, 1H)
I-53	BG	AM	974,5	11,09 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,29-3,08 (m, 2H), 2,94-2,61 (m, 5H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,92-1,26 (m, 16H), 1,02-0,90 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H)
I-54	BX	AM	951,6	11,21 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,71-7,59 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,20-7,06 (m, 3H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,66 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,01-3,71 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,93-1,72 (m, 5H), 1,70-1,54 (m, 4H), 1,53-1,33 (m, 4H), 1,02-0,80 (m, 2H)
I-55	BY	AM	975,6	11,11 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,74-7,56 (m, 3H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,22-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 5,46-5,27 (m, 1H), 4,87-4,60 (m, 2H), 3,95-3,58 (m, 7H), 2,98-2,81 (m, 5H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,72-1,31 (m, 12H), 1,29-1,09 (m, 1H), 1,07-0,78 (m, 2H)
I-56	CX	AM	989,2	11,13 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,08 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 8,4 Гц, 1H),

I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 3,93-3,41 (m, 11H), 2,97 (s, 3H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 5H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 1H)
I-57	DB	AM	955,5	11,22 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,44 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,70-1,53 (m, 4H), 1,49 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,42-1,13 (m, 3H), 1,05-0,91 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 1H)
I-58	BC	AM	906,4	11,10 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 4H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,35 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,75 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,13 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H)
I-59	CE	AM	947,4	11,27-10,86 (m, 1H), 10,76-10,39 (m, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,27 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,68 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,09-3,08 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,74-1,42 (m, 6H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H)
I-60	DE	AM	985,4	11,12 (s, 1H), 10,67-10,57 (m, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,87-1,71

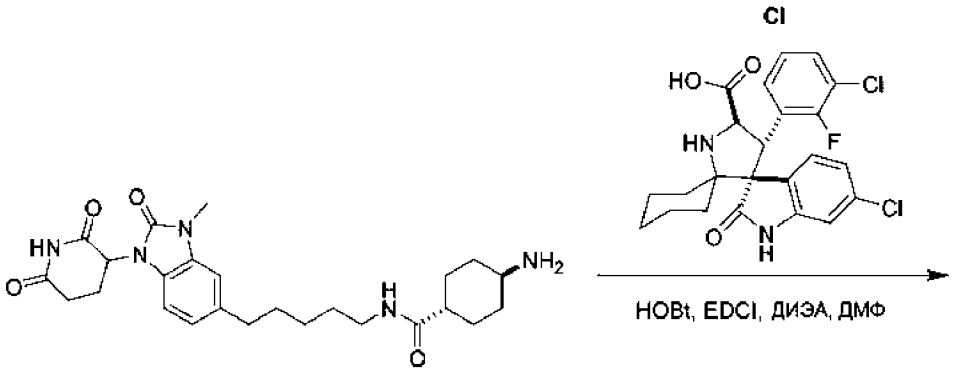
I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(m, 5H), 1,70-1,44 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 1H)
I-61	CB	AM	975,6	11,10 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,93-2,82 (m, 3H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,55-2,51 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 10H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,90-0,79 (m, 1H)
I-62	CF	AM	904,3	11,11 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,71-7,55 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,80-3,48 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,93-2,70 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,04-0,90 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 1H)
I-63	BE	AM	949,2	11,25-10,95 (m, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,8, 12,5 Гц, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 6H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H)
I-64	DG	AM	964,5	11,09 (s, 1H), 10,72-10,37 (m, 1H), 9,34-8,93 (m, 1H), 7,72-7,42 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,31-7,18 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,05-3,78 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,49 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 3H), 2,55-2,52 (m, 10H), 1,98 (dd, J = 5,2, 10,0 Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,69-1,38 (m, 6H), 1,18-0,91 (m, 2H)
I-65	CC	AM	947,5	11,09 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,76-7,59 (m, 5H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01-6,82 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H),

I-№[a]	Амин	Кислота	(ИЭР, m/z): [(M + 1)]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				3,07-2,83 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,12-1,78 (m, 9H), 1,71-1,46 (m, 6H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,01-0,80 (m, 2H)
I-66	DS	CN	944,6	11,08 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,71 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,51-1,36 (m, 5H), 1,34-1,04 (m, 8H), 1,00-0,80 (m, 6H), 0,59 (s, 3H)
I-93	DS	CI	914,6	11,06 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,22 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,87 (m, 5H), 1,80-1,69 (m, 5H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,40 (dd, J = 7,8, 13,8 Гц, 4H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,90-0,74 (m, 3H
I-94[b]	CP	CI	954,6	11,15 (s, 1H), 11,09-10,89 (m, 1H), 8,61-8,21 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,46 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 5,3, 16,8 Гц, 1H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 5H), 1,80-1,25 (m, 15H), 1,76-1,23 (m, 1H), 1,17-1
I-95	FW	AM	866,4	12,89-12,78 (m, 1H), 10,8 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,73-7,58 (m, 5H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 4,83-4,60 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 6H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,17-1,14 (m, 2H), 0,98-0,80 (m, 4H)

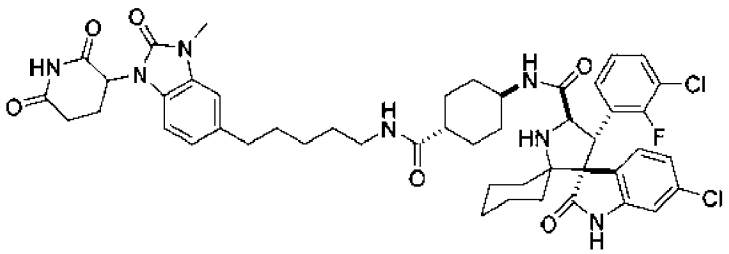
[a]Во всех случаях реакцию проводили при КТ в течение 0,5-2 ч. Конечные продукты выделяли с использованием стандартных методик очистки, включая ВЭЖХ с обращенной фазой и препаративную ТСХ, с использованием

соответствующих растворителей. [b]Это восстановленное соединение образовывалось в ходе реакции сочетания.

Пример 8 (методика 3): Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-((5-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пентил)карбамоил)циклогексил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-67)



CM



К смеси хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (20,0 мг, 43,2 мкмоля, промежуточный продукт CI) и HOBt (8,75 мг, 64,7 мкмоля) в ДМФ (0,5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли EDCI (12,4 мг, 64,8 мкмоля) и ДИЭА (27,9 мг, 214 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, затем добавляли 4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]циклогексанкарбоксамид (20,3 мг, 43,2 мкмоля, промежуточный продукт CM) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 30-60%,11,5 мин] и получали искомое соединение (6,80 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,8

Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,33 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,52 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,01 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,66 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,64-1,51 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 4H), 1,31-1,19 (m, 8H), 0,83-0,75 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 914,3 $(M+H)^+$.

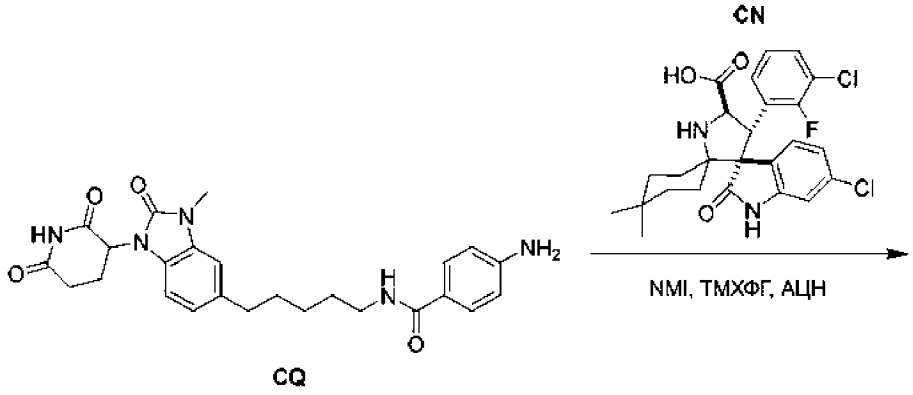
Таблица 10. Соединения, синтезированные по методике 3 с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и кислот

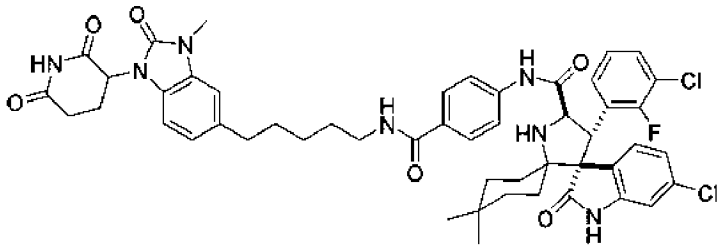
I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-68	CO	CN	950,5	11,14-11,08 (m, 1H), 10,56-10,48 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 4H), 5,43-5,28 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (s, 4H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 6H), 1,91-1,71 (m, 10H), 1,64-1,54 (m, 4H), 1,51-1,39 (m, 4H), 1,26-1,09 (m, 6H), 0,89 (s, 3H), 0,61-0,57 (m, 3H)
I-69	CP	CI	936,4	11,32-10,89 (m, 1H), 10,66-10,32 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,98-3,69 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,06-1,77 (m, 6H), 1,58 (d, J = 8,8 Гц, 8H), 1,50-1,22 (m, 8H), 1,03-0,72 (m, 2H)
I-70	CO	CI	922,4	11,11 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,08 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 1,88-1,72 (m, 8H), 1,60-1,43 (m, 8H), 1,30-1,08 (m, 5H), 0,94-0,77 (m, 4H)
I-71	CP	CN	964,5	11,23-11,11 (m, 1H), 10,64-10,51 (m, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 4,8, 12,8 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,03-3,76 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 3H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 8H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,39-1,27 (m, 4H), 1,24-1,14 (m, 2H), 1,03 (s, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,69-0,64 (m, 3H)

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-72	CM	CN	942,3	11,08 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 7,74 -7,81 (d J = 8,2, 1 H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 1 H), 7,48-7,41 (m, 1 H), 7,35-7,28 (m, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 7,06-6,96 (m, 3 H), 6,89-6,83 (m, 1 H), 6,71-6,66 (m, 1 H), 5,36-5,28 (m, 1 H), 4,60-4,53 (dd, J = 0,2, J = 9,2, 1 H), 4,32-4,40 (d, J = 9,2, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,15-3,10 (m, 2 H), 2,98-2,82 (m, 2 H), 2,75-2,57 (m, 4 H), 2,12-1,95 (m, 2 H), 1,90-1,70 (m, 6 H) 1,52-1,50 (m, 4 H), 1,40-1,29 (m, 5 H), 1,20-1,00 (m, 7 H), 1,00- 0,89 (m, 4 H), 0,60 (s, 3 H)
I-73	CT	DK	990,3	10,90-11,19 (m, 1 H), 10,51 (dd, J = 4,0, 2,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,00 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 4,29 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,82-4,01 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,81-2,97 (m, 4H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,41-1,67 (m, 8H), 1,23 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,78-0,87 (m, 1 H)
I-96[b]	R	FA	922,6	11,08 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,47-7,16 (m, 4H), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72-6,57 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,17-4,95 (m, 1H), 4,68-4,46 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 4H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 6H), 1,38 (d, J = 6,4 Гц, 4H), 1,30-1,19 (m, 1H), 0,99-0,81 (m, 1H), 0,80-0,66 (m, 1H)

[a]Во всех случаях реакцию проводили при КТ в течение 0,5-16 ч. Конечные продукты выделяли с использованием стандартных методик очистки, включая ВЭЖХ с обращенной фазой и препаративную ТСХ, с использованием соответствующих растворителей. [b]Для реакции сочетания использовали EDCI и ДМАП в пиридине, реакцию проводили при КТ в течение 30 мин.

Пример 9 (методика 4): Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-((5-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пентил)карбамоил)фенил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-74)





К раствору 4-амино-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]бензамида (35,0 мг, 75,5 мкмоля, промежуточный продукт CQ) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)диметилоксодиспиро-[BLAH]карбоновой кислоты (40,8 мг, 83,0 мкмоля, промежуточный продукт CN) в АЦН (1,0 мл) добавляли ТМХФГ (5,44 мг, 151 мкмоль) и 1-метилимидазол (61,9 мг, 755 мкмолей) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 54-84%,11 мин) и получали искомое соединение (12,93 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,60 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 10,38-10,04 (m, 1H), 10,34-10,03 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73-7,59 (m, 3H), 7,52 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (m, J = 5,2, 12,0 Гц, 1H), 4,92-4,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,93-2,83 (m,

1H), 2,67 (s, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,50-1,21 (m, 4H), 1,20-0,97 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 936,2 $(M+H)^+$.

Таблица 11. Соединения, синтезированные по методике 4 с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и кислот

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-75	DJ	CI	962,3	11,16-11,06 (m, 1H), 10,62-10,45 (m, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 6,74-6,61 (m, 1H), 5,44-5,29 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 3H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 15H), 1,72-1,40 (m, 10H), 1,05-0,69 (m, 2H)
I-76	CU	CN	958,3	11,19-10,99 (m, 1H), 10,02-9,86 (m, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,33-7,15 (m, 3H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,77-6,67 (m, 1H), 5,44-5,29 (m, 1H), 4,90-4,74 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,10-1,77 (m, 6H), 1,74-1,43 (m, 6H), 1,41-1,01 (m, 6H), 0,96-0,87 (m, 3H), 0,67-0,56 (m, 3H)
I-77	CL	CI	934,4	11,06 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 3H), 6,86-6,84 (m,\ 1H), 6,64 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,70-2,59 (m, 6H), 2,16-1,97 (m, 8H), 1,71-1,49 (m, 11H), 1,23-1,15 (m, 4H), 1,04-0,98 (m, 2H)
I-78	DL	CI	908,5	11,07 (s, 1H), 10,70-10,37 (m, 1H), 10,33-9,96 (m, 1H), 8,49-8,36 (m, 1H), 8,09-7,89 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,59-7,29 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78-6,61 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 5,09-4,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,76-1,41 (m, 9H), 1,40-1,21 (m, 3H), 1,14-0,80 (m, 2H)
I-79	CR	CI	916,3	11,07-11,14 (m, 1 H), 10,52-10,61 (m, 1 H), 10,52-10,61 (m, 1 H), 10,52-10,61 (m, 1 H), 10,02-10,14 (m, 1 H), 8,12-8,14 (m, 1 H), 7,55-7,67 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 6,4 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (m, 3 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,06-7,18 (m, 3 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 6,67-6,71 (m, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 4,60-4,78 (m, 2 H), 3,16-3,26 (m, 3 H), 2,80-2,98 (m, 4 H), 2,57-2,74 (m, 4 H), 1,89-2,13 (m, 5 H), 1,79-1,87 (m, 1 H), 1,53-1,75 (m, 7 H), 1,45-1,52 (m, 1 H), 1,32-1,41 (m, 1 H), 1,11-1,26 (m, 2 H),

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				0,75-1,08 (m, 3 H)
I-80	CU	DM	944,3	11,33-10,91 (m, 1H), 10,82-10,41 (m, 1H), 10,16-9,88 (m, 1H), 7,74-7,63 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 6H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,73-1,42 (m, 9H), 1,08-0,95 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 1H)
I-81	CQ	DN	952,2	11,08 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,74-7,61 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 2,8, 8,2 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09-6,95 (m, 3H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,5 Гц, 1H), 4,60 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,31 (br s, 9H), 3,23 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96-2,82 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,10 (br s, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-82	DO	CI	910,4	11,11 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,4, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 5H), 1,66-1,52 (m, 5H), 1,47-1,34 (m, 5H), 1,30-1,11 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,86-0,76 (m, 1H)
I-83	CS	CN	968,7 $(M+3)^+$	11,10 (s, 1 H), 10,47-10,57 (m, 1 H), 10,47-10,57 (m, 1 H), 7,73-7,91 (m, 1 H), 7,57 (t, J = 6,88 Гц, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,29-7,37 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,10 (s, 3 H), 7,01-7,07 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,31-5,42 (m, 1 H), 4,50-4,64 (m, 1 H), 4,35-4,47 (m, 1 H), 4,06-4,21 (m, 1 H), 3,61-3,78 (m, 3 H),3,26 (s, 3 H), 2,81-2,89 (m 3 H), 2,55-2,56 (m, 2 H), 1,92 (s 3 H), 1,78-1,89 (m 3 H), 1,68-1,78 (m, 4 H), 1,43-1,62 (m, 6 H), 1,07-1,31 (m, 4 H), 0,87-0,92 (m, 3 H), 0,57-0,63 (m, 3 H)
I-97	CQ	CI	910,4	11,44-11,11 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,85-10,04 (m, 1H), 9,47-8,96 (m, 1H), 8,39 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,74-7,63 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,69-4,99 (m, 2H), 4,93-4,74 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,08-

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,82 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,65-1,44 (m, 8H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,18-0,98 (m, 2H)
I-98	EH	CN	944,4	11,08 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,96-7,72 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,19-6,95 (m, 4H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,74-6,57 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,69-4,52 (m, 1H), 4,51-4,29 (m, 1H), 3,86-3,60 (m, 3H), 3,32-3,31 (m, 3H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 4H), 2,03-1,71 (m, 5H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,65-1,33 (m, 5H), 1,32-0,99 (m, 5H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)
I-99	EI	CI	908,4	11,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,77-4,63 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 7H), 1,49-1,38 (m, 4H), 1,36-1,19 (m, 4H)
I-100	CH	CN	908,2	11,5-11,0 (s, 1H), 10,7-10,5 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,38-7,10 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 3H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,29-4,17 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 3H), 3,08-2,77 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,60-1,37 (m, 3H), 1,23-1,20 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,65 (s, 3H)
I-101	CQ	DM	922,4	11,08 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,96-2,83 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,76-1,42 (m, 10H), 1,41-1,28 (m, 3H), 1,02 (m, 2H)
I-102[b]	CL	CI	920,3	11,07 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,62 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07-6,94 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 5,3, 12,8 Гц, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H),

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				3,30-3,29 (m, 3H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 3H), 2,35-2,29 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 6H), 1,55-1,44 (m, 4H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 4H), 0,88-0,79 (m, 1H)
I-103	EM	CN	926,5	11,09 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 11,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,13 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,85-1,64 (m, 11H), 1,62-1,38 (m, 5H), 1,27-1,07 (m, 5H), 0,91-0,94 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,60 (s, 3H)
I-104	EN	CI	912,5	11,10 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,07-6,93 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 3H), 2,05-1,67 (m, 10H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,54-1,27 (m, 8H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,86-0,73 (m, 1H)
I-105	EQ	CI	928,3	11,37-11,19 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,59-10,23 (m, 1H), 8,96-8,62 (m, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,60-5,28 (m, 2H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,28-4,02 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 6H), 2,09-1,91 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 6H), 1,50-1,36 (m, 5H), 1,32-1,19 (m, 3H), 1,18-0,99 (m, 3H)
I-106	ET	CI	931,3	10,74-10,57 (m, 2H), 10,23 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,85-4,64 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,02-3,62 (m, 5H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,73-1,47 (m, 7H), 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 0,93-0,76 (m, 1H)
I-107	CR	DM	930,3	11,13-11,08 (m, 1H), 10,48-10,46 (m, 1H), 9,96-9,90 (m, 1H), 7,68 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,46-5,28 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,34-3,33 (m,

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1H), 3,33 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,92-1,74 (m, 3H)
I-108	EV	CI	922,4	11,11 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,2, 8,0 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,66-3,64 (m, 3H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 4H), 1,91 (s, 4H), 1,85-1,67 (m, 8H), 1,63-1,45 (m, 8H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 2H), 0,92 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 0,83-0,77 (m, 1H)
I-109	EW	CI	898,6	11,09 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,85 (m, 4H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,98 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,13-2,12 (m, 2H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,87-1,71 (m, 8H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,29-1,14 (m, 3H), 1,03-0,83 (m, 3H), 0,83-0,74 (m, 1H)
I-110	EX	CI	931,3	11,12 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,20 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,69 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,46-5,33 (m, 1H), 4,79-4,58 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,69-1,47 (m, 5H), 1,44-1,29 (m, 2H), 1,00-0,82 (m, 2H)
I-111	EY	CN	1039,6	11,12-11,06 (m, 1H), 10,55-10,50 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (br d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,95 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,37 (br dd, J = 5,9, 12,7 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 6H), 2,16-1,92 (m, 8H), 1,82-1,55 (m, 12H), 1,51-1,30 (m, 8H), 1,27-1,08 (m, 5H), 0,92-0,83 (m, 5H), 0,59 (s, 3H)
I-112	EZ	CI	967,4	11,12-11,03 (m, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 6,84 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41-5,26 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,92-2,73 (m, 6H), 2,30-2,09 (m, 4H), 2,06-1,88

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(m, 6H), 1,83-1,66 (m, 8H), 1,64-1,43 (m, 11H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,27-1,09 (m, 3H), 0,95-0,81 (m, 3H)
I-113	EY	CI	1013,5	11,10 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,95 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,51-3,38 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 4H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 3H), 2,00 (dd, J = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 1,93 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,85-1,69 (m, 10H), 1,61-1,54 (m, 3H), 1,49 (d, J = 17,6 Гц, 4H), 1,41-1,31 (m, 3H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,00-0,84 (m, 3H), 0,79 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 0,10--0,01 (m, 1H)
I-114	FC	CI	941,5	11,08 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,45-2,27 (m, 10H), 2,08 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,93 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,86-1,66 (m, 8H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 2H), 0,88-0,73 (m, 2H)
I-115	FF	CI	892,5	11,09 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,77 (s, 4H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,06-0,94 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 1H)
I-116	FG	CI	930,4	11,11 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,40 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,12 (td, J = 4,0, 7,6 Гц, 2H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 7,2, 14,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 5,6, 14,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H),

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				2,72 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,24-2,09 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 4H), 1,77-1,60 (m, 4H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 1H), 0,96-0,73 (m, 2H)
I-117	FJ	CI	1013,6	11,12-11,04 (m, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 3H), 2,12-1,88 (m, 10H), 1,84-1,68 (m, 10H), 1,64-1,54 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 8H), 1,24-1,06 (m, 4H), 1,00-0,72 (m, 5H)
I-118	FL	CI	938,4	11,16 (s, 1H), 10,57-10,48 (m, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,92 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,68 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 4H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,62 (s, 5H), 1,56-1,43 (m, 6H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 4H)
I-119	FN	CI	893,5	10,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,24-2,16 (m, 4H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,83-1,73 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 6H), 1,53-1,46 (m, 3H), 1,39-1,18 (m, 6H), 0,99-0,90 (m, 3H), 0,82-0,77 (m, 1H)
I-120	3-[5-(5-аминопент-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион[c]	FP	924,5	11,35-11,02 (m, 1H), 10,67-10,40 (m, 1H), 7,92-7,75 (m, 1H), 7,64 (td, J = 7,2, 14,8 Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,17-7,05 (m, 4H), 6,71 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 5,48-5,31 (m, 2H), 4,82-4,53 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 2H), 3,03-2,88 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,80 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,59-1,39 (m, 10H), 1,07 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 1H)
I-121	FQ	CI	935,6	11,09 (s, 2H), 10,89-10,28 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,60-7,38 (m, 4H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 5,6, 12,8

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				Гц, 2H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,41-4,10 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,02 (m, 6H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 5H), 2,16-1,92 (m, 6H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,14-1,00 (m, 2H)
I-122	FS	CN	894,6	11,16 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,43 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 3H), 3,06 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,49 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 1H), 0,66 (s, 3H)
I-123	CO	FV	964,4	11,18-10,98 (m, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,36 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 6H), 1,91-1,73 (m, 8H), 1,73-1,56 (m, 4H), 1,54-1,39 (m, 3H), 1,25-1,01 (m, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,89-0,82 (m, 2H), 0,58 (s, 3H)
I-124	FX	I-132	939,7	11,11 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-6,99 (m, 5H), 5,37 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,47 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,90 (dd, J = 9,2, 10,4 Гц, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,35-1,23 (m, 6H), 1,18 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,0 Гц, 4H)
I-137	EN	CN	940,2	11,10 (s, 1H), 10,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 11H), 1,55-1,39 (m, 6H), 1,35-1,22 (m, 4H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)
I-138	FY	CI	858,3	11,08 (s, 1H), 10,71-10,24 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,53-7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,81-6,61 (m, 1H), 5,37-

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				5,30 (m, 1H), 4,76-4,58 (m, 1H), 4,56-4,32 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,12-3,00 (m, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 6H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,68-1,19 (m, 14H), 1,15-0,89 (m, 2H)
I-139	FZ	CI	1005,7	11,14-11,04 (m, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,44-5,28 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,16-1,94 (m, 10H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,66-1,52 (m, 5H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 6H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,94-0,80 (m, 2H)
I-140	FL	CI	936,6	11,11 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,32 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,63 (dd, J = 10,4, 13,2 Гц, 6H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,48-1,29 (m, 5H), 0,97-0,73 (m, 6H)
I-141	GB	CI	887,6	12,28-11,76 (m, 1H), 11,10 (s, 2H), 10,66-10,26 (m, 1H), 9,05-8,76 (m, 1H), 7,62 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,31-4,88 (m, 1H), 4,69 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,60 (s, 5H), 3,35-3,17 (m, 6H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,04-2,84 (m, 5H), 2,78-2,60 (m, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,80 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,08 (dd, J = 1,6, 5,2 Гц, 2H)
I-142	JJ	CI	904,4	10,54 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,95 (ddd, J = 4,8, 10,0, 12,0 Гц, 1H), 3,71 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,97 (ddd, J = 6,0, 10,0, 16,4 Гц, 1H), 2,85-2,70 (m, 4H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,84-1,67 (m, 7H), 1,63-1,44 (m, 6H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H), 1,01-0,86 (m, 3H), 0,79

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(dt, J = 4,0, 12,4 Гц, 1H)
I-143	GE	CI	947,4	10,99 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,32 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,46-4,24 (m, 3H), 3,92 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,72-3,50 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,45 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,84 (s, 14H), 1,73-1,42 (m, 10H), 1,05-0,89 (m, 1H), 0,87-0,72 (m, 1H)
I-144	GH	CI	877,1	10,63 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,78 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 8H), 1,47-1,28 (m, 2H), 1,06-0,76 (m, 3H)
I-145	CQ	GI	939,6	11,08 (s, 3H), 8,65-8,10 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79-7,56 (m, 4H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,24 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 3H), 1,68-1,42 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,28-1,10 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,64 (s, 3H)
I-146	JH	CI	904,4	10,54 (d, J = 20,0 Гц, 2H), 9,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,88-2,71 (m, 3H), 2,43 (dd, J = 6,0, 8,8 Гц, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,94 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 1,88-1,72 (m, 7H), 1,64-1,48 (m, 5H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H), 1,28-1,13 (m, 2H), 1,01-0,87 (m, 3H), 0,84-0,74 (m, 1H)
I-147	FC	GI	970,4	(метанол-d4) δ 8,22 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,31 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,74-3,47 (m, 7H), 3,44 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 3H), 2,86-2,76 (m, 4H), 2,69 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,24-1,95 (m, 7H), 1,94-1,81

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(m, 2H), 1,80-1,48 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,23-1,06 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,77 (s, 3H)
I-148	EV	GI	951,4	11,10 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,15-1,96 (m, 5H), 1,95-1,54 (m, 12H), 1,54-1,39 (m, 3H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,59 (s, 3H)
I-149	CO	GI	952,2	11,11 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 7H), 1,88-1,69 (m, 10H), 1,67-1,53 (m, 5H), 1,52-1,39 (m, 4H), 1,26-1,17 (m, 4H), 1,12 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-150	GN	CI	895,5	10,67 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,80 (br t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,59-3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,12-2,06 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 6H), 1,67-1,53 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,28-1,15 (m, 3H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,86-0,75 (m, 2H)
I-151	CM	GI	945,3	11,15-11,00 (m, 1H), 10,75-10,24 (m, 1H), 8,45-8,08 (m, 1H), 7,80-7,50 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79-6,67 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,76-4,25 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,94 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,62-1,54 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 6H), 1,29-1,17 (m, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)
I-152	CO	GJ	944,5	11,15 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 3H), 7,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 1,8, 8,2 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,46 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 7H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,00 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 3H), 2,10-

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,97 (m, 2H), 1,76 (d, J = 13,2 Гц, 7H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 3H), 1,28-1,18 (m, 2SH), 1,11-1,01 (m, 1H), 1,00-0,87 (m, 2H)
I-153	CO	GJ	926,3	11,11 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17-7,02 (m, 4H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,45-5,33 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,43 (s, 1Hs), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,17 (s, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 4H)
I-154	GT	CI	967,5	11,09 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,17-6,99 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,78-2,63 (m, 4H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,07 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,87-1,65 (m, 9H), 1,65-1,43 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,26-1,10 (m, 2H), 1,02-0,71 (m, 4H)
I-155	GN	GI	922,4	10,66 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,79 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,17-2,05 (m, 5H), 1,95-1,84 (m, 3H), 1,84-1,63 (m, 10H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,28-1,18 (m, 4H), 1,17-1,08 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-156	GO	GQ	940,4	11,08 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,62 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 3H), 2,97 (dd, J = 2,2, 12,2 Гц, 2H), 2,91 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,96-0,86 (m, 2H)
I-157	EH	GI	945,4	11,06 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,38-5,27 (m,

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1H), 4,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,68 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 4H), 1,47-1,36 (m, 4H), 1,30-1,14 (m, 4H), 1,13-0,94 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,58 (s, 3H)
I-158	GT	DM	981,3	11,08 (s, 1H), 10,53-10,47 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 8,2 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,16-6,94 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,58-3,34 (m, 4H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,09-1,88 (m, 5H), 1,87-1,56 (m, 9H), 1,56-1,32 (m, 6H), 1,26-1,07 (m, 2H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,92-0,77 (m, 2H)
I-159	GU	CI	967,7	11,08 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,8, 6,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,90-2,84 (m, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 4H), 2,04-1,89 (m, 5H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 8H), 1,49-1,31 (m, 4H), 1,28-1,12 (m, 3H), 1,01-0,73 (m, 5H)
I-160	GX	CI	934,4	11,08 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Гц, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 6H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,75-1,51 (m, 10H), 1,42-1,23 (m, 4H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 1H)
I-161	GY	CI	926,6	11,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 2,2, 8,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 4H), 6,86 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 4H), 1,08-0,78

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(m, 3H)
I-162	GZ	CI	909,6	11,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 3H), 2,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,28 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 4H), 1,08-0,94 (m, 3H), 0,92-0,76 (m, 2H)
I-163	HB	CI	968,2	11,13-11,00 (m, 1H), 10,64-10,50 (m, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,94 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 4,8, 12,0 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,46-4,27 (m, 4H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 5H), 1,54 (dd, J = 6,8, 7,6 Гц, 4H), 1,42-1,30 (m, 4H), 1,23 (s, 1H), 1,02-0,80 (m, 3H)
I-164	FN	GI	922,6	10,76 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,96-8,74 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 3,46 (d, J = 1,3 Гц, 7H), 3,28 (dd, J = 2,4, 6,8 Гц, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,84 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 3,4, 16,1 Гц, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 6H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 4H), 1,12-0,96 (m, 4H), 0,92 (s, 3H), 0,62 (s, 3H)
I-165	GO	HF	884,2	11,09 (s, 1H), 11,06-10,69 (m, 1H), 8,70-8,41 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,24-7,07 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 2H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 5H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,65-1,42 (m, 9H), 1,23-0,85 (m, 5H)
I-166	FN	AJ	998,8	10,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,48-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 1,2, 7,1 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,90-3,75 (m, 3H), 3,70-3,44 (m, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,06 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 2,85-2,66 (m, 6H), 2,31-2,05 (m, 6H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 4H), 1,78-1,61 (m, 5H), 1,54-

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,39 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 4H), 1,18-1,04 (m, 2H), 1,01-0,80 (m, 2H), 0,54 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
I-167	GN	GF	897,2	10,67 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 2,0, 12,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,52 (s, 4H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,92-1,66 (m, 7H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,25-1,11 (m, 4H), 1,07-0,92 (m, 2H), 0,86 (s, 9H)
I-168	DZ	HJ	917,8	11,43-10,59 (m, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 4H), 6,57 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,30 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,46 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 4,23 (dd, J = 5,3, 10,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,92-2,83 (m, 4H), 2,75 (s, 4H), 2,65-2,57 (m, 5H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,13-0,98 (m, 2H)
I-169	HK	CI	854,1	11,14 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 2,8, 4,4 Гц, 2H), 6,80-6,65 (m, 1H), 5,43 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,78-3,58 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 6H), 2,12-1,83 (m, 8H), 1,66-1,45 (m, 6H), 1,15 (s, 1H)
I-170	GN	AJ	998,8	10,67 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 5,02 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,89-3,72 (m, 3H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,16 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 4H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,18-1,94 (m, 6H), 1,92-1,55 (m, 8H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,22 (s, 4H), 1,19-1,08 (m, 2H), 1,08-0,91 (m, 2H), 0,54 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
I-171	JD	CI	912,1	11,08 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,77 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,65-

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,32 (m, 18H), 1,28-1,12 (m, 1H), 1,04-0,90 (m, 1H), 0,87-0,73 (m, 1H)
I-172	HL	HF	940,4	11,35-10,71 (m, 2H), 8,67-8,48 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,98-5,39 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,98-3,70 (m, 3H), 3,42 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 9H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,13-0,94 (m, 2H)
I-173	CO	AJ	1027,3	11,10 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 5,41-5,33 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 2,19-1,98 (m, 10H), 1,93-1,71 (m, 8H), 1,61 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s, 2H), 0,93-0,81 (m, 4H), 0,54 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,41 (d, J = 6,4 Гц, 3H)
I-174	IN	IL	912,7	11,09 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,92-7,74 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,42 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 3H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,17-1,97 (m, 2H), 1,96-1,52 (m, 13H), 1,51-1,39 (m, 4H), 1,38-1,06 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 1H), 0,86-0,73 (m, 1H)
I-175	(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 (регистрационный № CAS: 1448189-80-7)	HU	1134,6	9,50-9,30 (m, 1H), 9,01-8,96 (m, 1H), 8,64-8,55 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 7,34 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,65-6,50 (m, 2H), 5, 2H), 3,89 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 8H), 3,16 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 3,11 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 11H)
I-176	HE	HW	906,6	11,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,64 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,36 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,70 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,98-2,78 (m, 3H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,94-

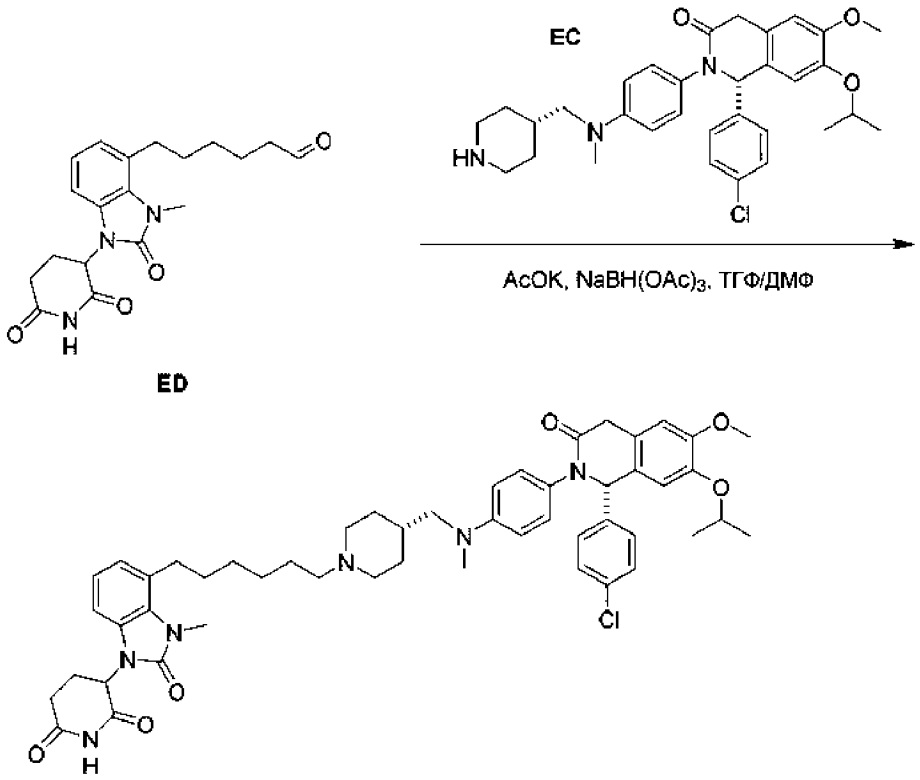
I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,76 (m, 3H), 1,74-1,52 (m, 7H), 1,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,90-0,77 (m, 1H)
I-177	HE	IU	941,4	11,08 (s, 2H), 9,28-8,45 (m, 1H), 8,41-8,10 (m, 1H), 7,64 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,25-3,94 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,74 (d, J = 5,2 Гц, 4H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,61 (m, 9H), 1,54-1,38 (m, 5H), 1,37-1,16 (m, 5H), 0,92 (s, 3H), 0,63 (s, 3H)
I-178	IR	IL	913,7	11,06 (s, 1H), 10,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 3,2, 6,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72-6,61 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 17,6 Гц, 4H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12-2,98 (m, 4H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,88-1,28 (m, 16H), 1,04-0,71 (m, 2H)
I-179	IH	IO	903,4	11,08 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,11-6,97 (m, 3H), 6,93-6,81 (m, 4H), 6,59 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,52-4,32 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 3H), 3,57 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,95-2,86 (m, 5H), 2,77-2,60 (m, 5H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 6H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,21 (dd, J = 6,0, 19,6 Гц, 6H), 1,11-0,93 (m, 2H)
I-180	IM	IL	941,4	11,09 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,54-3,40 (m, 7H), 3,36-3,35 (m, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,74-2,55 (m, 5H), 2,44 (s, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,58 (d, J = 10,4 Гц, 4H), 1,49-1,26 (m, 7H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 3,6, 12,4 Гц, 1H)
I-181	IH	IJ	847,5	11,09 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,00 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,87 (s,

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				3H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,62 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,59 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 11,6 Гц, 2H)
I-182	IH	II	875,4	11,11-11,03 (m, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 4H), 6,59 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,89 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68-3,48 (m, 2H), 3,32-3,32 (m, 3H), 3,16 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,16-0,92 (m, 3H)
I-183	IE	IL	927,2	11,10 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47-7,28 (m, 2H), 7,16-6,95 (m, 5H), 6,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,3, 12,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,45 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 3,31-3,21 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,78-1,54 (m, 8H), 1,53-1,29 (m, 7H), 1,02-0,88 (m, 1H), 0,84-0,73 (m, 1H)
I-217	FI	IL	1027,5	11,14 (s, 1H), 10,61-10,16 (m, 1H), 9,37-8,98 (m, 1H), 8,82-8,42 (m, 1H), 7,69-7,05 (m, 7H), 6,87-6,55 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 5,0, 12,5 Гц, 1H), 5,14-4,79 (m, 1H), 4,74-4,50 (m, 1H), 4,44-4,28 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,97-3,74 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,38 (s, 5H), 3,22 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,16-1,88 (m, 4H), 1,85-1,47 (m, 11H), 1,46-1,19 (m, 6H), 1,17-0,69 (m, 3H)
I-218	FI	HW	1021,5	11,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,04 (dt, J = 2,8, 5,2 Гц, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 6H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,64 (d, J = 18,4 Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 6H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,52-1,36 (m, 6H), 1,08-0,78 (m, 2H)
I-219	IM	JU	956,5	11,13 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,74-3,60

I-№[a]	Амин	Кислота	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				(m, 3H), 3,54 (s, 5H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 3H), 2,80-2,61 (m, 10H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,73-1,54 (m, 6H), 1,51 (dd, J = 6,4, 8,0 Гц, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,08-0,93 (m, 1H), 0,91-0,78 (m, 1H)
I-225	IM	JX	985,4	11,08 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,99-2,72 (m, 6H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,42 (td, J = 1,6, 3,6 Гц, 4H), 2,28-1,94 (m, 6H), 1,83-1,36 (m, 12H), 1,27-0,95 (m, 4H), 0,87 (s, 3H), 0,60-0,52 (m, 3H)

[a]Во всех случаях реакцию проводили при КТ в течение 3-16 ч. Конечные продукты выделяли с использованием стандартных методик очистки, включая ВЭЖХ с обращенной фазой и препаративную ТСХ, с использованием соответствующих растворителей. [b]Для проведения реакции сочетания использовали молекулярные сита 4 Å, NMI не использовали. [c]Этот амин синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта DO.

Пример 10 (методика 5): Синтез 3-[4-[6-[4-[[4-[1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин- 2-ил]-N-метиланилино]метил]-1-пиперидил]гексил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (I-84)



К раствору 1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]фенил]-1,4-дигидроизохинолин-3-она (51,0 мг, 93,0 мкмоля, соль с ТФК, промежуточный продукт EC) в ТГФ (1,0 мл) и ДМФ (0,5 мл) добавляли AcOK (91,3 мг, 930 мкмолей), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли 6-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гексаналь (49,9 мг, 139,6 мкмоля, промежуточный продукт ED) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин, затем к смеси при 0°C добавляли $NaBH(OAc)_3$ (29,6 мг, 1396 мкмолей). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-АЦН]; B, %: 33-63%, 10 мин) и получали искомое соединение (23,8 мг, выход 28%, соль с ТФК) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 889,5 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,03 (s,

1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,20 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 6H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 5H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H).

Таблица 12. Соединения, синтезированные по методике 5 с использованием для реакции сочетания соответствующих аминов и альдегидов

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-85[b]	DZ	DY	903,3	11,07 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 4H), 6,55 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 0,5H), 3,54 (s, 0,5H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 3H), 1,47-1,46 (m, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 5H), 1,01-0,91 (m, 2H)
I-86	JV	EA	889,5	11,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,91-6,81 (m, 4H), 6,56 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 4,45 (квинтет, J = 6,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,31 (s, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,25 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 9,6 Гц, 4H), 1,41 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,29 (br d, J = 1,6 Гц, 4H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-87[c]	DZ	EE	903,7	11,08 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 4H), 6,55 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,32-3,31 (m, 3H), 3,09 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,92-2,81 (m, 6H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,69 (d, J = 9,6 Гц, 4H), 1,63-1,52 (m, 3H), 1,38 (t, J = 10,4 Гц, 4H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,20-1,09 (m, 5H), 1,03-0,87 (m, 2H)
I-88[c]	EF	ED	847,3	11,08 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 4H), 6,89-6,81 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,08 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,46 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,28 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H),

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1,66-1,55 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 6H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-125[d]	EK	DY	900,3	11,16-11,02 (m, 1H), 10,94-10,67 (m, 1H), 8,37-8,16 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,51-7,34 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10-6,95 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,39-5,28 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 5H), 1,67-1,42 (m, 13H), 1,39-1,12 (m, 6H), 1,10-0,83 (m, 6H)
I-126 [d]	R	EO	894,4	11,14-10,98 (m, 1H), 10,72-10,48 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,72-1,10 (m, 16H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 1H)
I-127[e]	FE	FD	763,3	8,52 (q, J = 4,4 Гц, 1H), 7,78 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,08 (br d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,70 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,87 (dd, J = 5,6, 16,0 Гц, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 4H), 1,34-1,27 (m, 6H), 0,63 (s, 9H)
I-184	GV	GW	886,2	10,58-10,51 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,47-6,42 (m, 1H), 6,20-6,14 (m, 2H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,53-1,45 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,35 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,02-0,90 (m, 3H), 0,83-0,75 (m, 1H)
I-185	HD	GW	912,3	11,08 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 8,1 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,1 Гц, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 5,6, 12,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 3H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				2,14 (m, 5H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 8H), 1,64-1,52 (m, 5H), 1,47 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,06-0,88 (m, 3H), 0,80 (dt, J = 3,4, 12,2 Гц, 1H)
I-186	HE	GW	898,2	11,09 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,04-1,68 (m, 12H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,40-1,13 (m, 4H), 1,08-0,88 (m, 3H), 0,86-0,74 (m, 1H)
I-187	HG	GW	928,4	11,07 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37-5,26 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,38 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,05-1,88 (m, 5H), 1,88-1,68 (m, 6H), 1,66-1,40 (m, 9H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H), 1,01-0,88 (m, 3H), 0,84-0,71 (m, 1H)
I-188	HI	GW	1187,8	10,52 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,56 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,40 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 3,54 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,00 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,75 (d, J = 16,8 Гц, 8H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,22-1,05 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,86-0,76 (m, 4H)
I-189	JE	DY	920,1	11,08 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 4,8, 8,4 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,63 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,73 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 10H), 1,43-1,28 (m, 4H), 1,15 (s, 1H)
I-190	IY	JC	882,8	10,62-10,47 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,62 (s,

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,71 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 6H), 1,86-1,73 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,11 (s, 4H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H).
I-191	IY	IZ	873,3	10,28 (s, 1H), 8,36-8,23 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,26 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,80 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,69-3,40 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,76-2,72 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 6H), 1,55 (dd, J = 9,2, 14,4 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 1,25-1,09 (m, 3H), 1,06-0,92 (m, 2H), 0,89-0,74 (m, 9H)
I-192[f]	HM	HP	972,9	11,22-10,92 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,08-6,81 (m, 7H), 6,61-6,49 (m, 2H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,47-5,25 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,31-3,23 (m, 4H), 3,21-3,16 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 6H), 2,75-2,59 (m, 4H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 5H), 1,40-1,29 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 1H)
I-193[f]	HM	HR	972,8	11,07 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,28-3,06 (m, 8H), 3,02 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,88 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 2,71 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,65-2,56 (m, 5H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 5,2, 10,8 Гц, 1H), 1,77 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,71 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 1,65-1,53 (m, 3H), 1,52-1,26 (m, 6H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,15-1,07 (m, 1H), 1,02-0,88 (m, 1H)
I-194[g]	HM	HS	915,8	11,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 4H), 6,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,48 (квинтет, J = 6,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 19,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,10 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 7H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,28-1,12 (m, 12H), 1,02-0,80 (m, 2H)

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
I-195	DZ	GR	861,5	11,15 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,11 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,52 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 5H), 2,40 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,78 (t, J = 9,6 Гц, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,11-0,98 (m, 2H)
I-196	IM	IV	956,4	11,08 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,64 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,51-3,42 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 4H), 2,51 (s, 2H), 2,45 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,38-2,29 (m, 4H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,00 (dd, J = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,57 (s, 1H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 3H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 1H), 0,60 (s, 3H)
I-197	JA	EA	889,8	11,09 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,93-6,82 (m, 4H), 6,57 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93-2,82 (m, 6H), 2,76-2,60 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,84 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 9,2 Гц, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,29 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 5H).
I-198	IQ	IV	980,7	11,12 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 5,0, 12,6 Гц, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,12 (s, 5H), 1,86-1,68 (m, 7H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,54-1,39 (m, 4H), 1,30-1,18 (m, 4H), 1,18-1,06 (m, 3H), 1,04-0,84 (m, 7H), 0,60 (s, 3H)
I-199	IY	JC	882,3	10,87-10,31 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 4,61 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,56-3,43 (m,

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 2,68 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 7H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,24-1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,04-0,95 (m, 2H), 0,86 (s, 9H)
I-200	IY	JC	1188,6	10,55 (s, 2H), 9,25-9,16 (m, 2H), 8,55-8,48 (m, 2H), 8,21 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,90 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 7,71-7,57 (m, 5H), 7,50 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 4,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,24 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,97-3,83 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 5H), 2,21 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,90-1,83 (m, 3H), 1,76 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,18-1,07 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,77 (s, 9H)
I-201	IH	EA	889,8	11,08 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,09-6,96 (m, 3H), 6,92-6,78 (m, 4H), 6,57 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 1H), 3,89 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,94-2,78 (m, 6H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,99 (dd, J = 6,4, 13,6 Гц, 2H), 1,81 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 1,68-1,52 (m, 5H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-202	IY	IX	871,3	10,72 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,52-3,44 (m, 3H), 3,21-3,10 (m, 3H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 3H), 1,13-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H)
I-203	IW	IV	951,8	10,66 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,70 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 2,67 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 1,87-1,62 (m, 19H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,28-1,10 (m, 8H), 0,89 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-204	IR	IV	930,6	11,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 4,8, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,30 (s,

I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				3H), 3,07 (s, 4H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,14 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 8H), 1,63-1,38 (m, 6H), 1,29-1,05 (m, 8H), 0,95 (s, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-205	IE	IV	942,8	11,09 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,63 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13-6,93 (m, 4H), 6,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,84-1,39 (m, 14H), 1,26-1,06 (m, 6H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,59 (s, 3H)
I-206	DZ	IT	929,5	11,09 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 4,45 (td, J = 6,1, 12,3 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 19,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 3,63-3,59 (m, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,09 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 3H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,23 (d, J = 5,9 Гц, 6H), 1,18 (d, J = 6,1 Гц, 4H), 1,01-0,93 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,3 Гц, 4H)
I-207[f]	IR	GW	899,4	11,05 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,14 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,64-1,41 (m, 7H), 1,40-1,10 (m, 4H), 1,04-0,86 (m, 3H), 0,85-0,74 (m, 1H)
I-208	IB	IK	806,4	11,07 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,66-6,56 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 5,2, 12,0 Гц, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,89 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,29 (s, 5H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-209	ID	EA	903,3	11,08 (s, 1H), 7,37-7,21 (m, 8H), 7,09-6,95 (m, 3H), 6,89-6,80 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,96 (d, J = 20,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,67-2,54 (m, 4H), 2,17 (d,

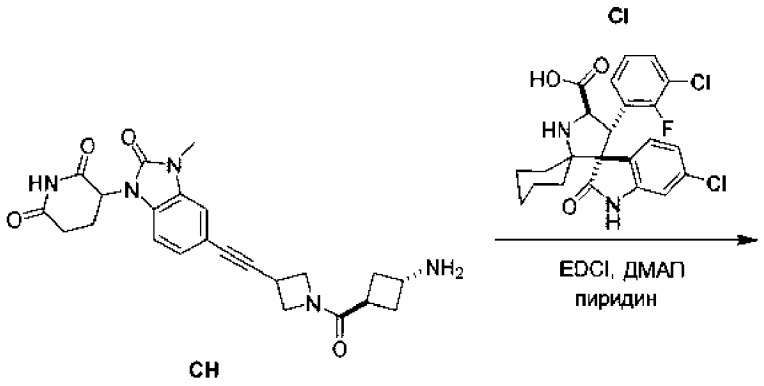
I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				J = 6,4 Гц, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,46 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 1,39 (s, 2H), 1,28 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H)
I-210	DI	HZ	966,3	11,13-11,00 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 3H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,30 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,15-2,06 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,66-1,42 (m, 9H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,34-1,19 (m, 3H), 1,06-0,92 (m, 1H), 0,89-0,75 (m, 1H)
I-211	IC	GR	916,8	11,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,09-7,03 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,46 (квинтет, J = 6,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 19,5 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,11 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,89 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 2,74 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,24-2,07 (m, 5H), 2,06-1,96 (m, 3H), 1,86-1,65 (m, 6H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,15 (s, 2H), 1,06-0,91 (m, 2H)
I-212	DZ	JK	860,5	10,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 4H), 6,55 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,44 (td, J = 6,0, 12,2 Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,77 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,09 (br d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (br t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,67 (br s, 4H), 2,33 (br s, 2H), 2,20 (br s, 2H), 1,72 (br s, 5H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,23 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 1,06-0,87 (m, 3H)
I-220	JR	GW	955,4	11,07 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41-5,22 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 6H), 2,12 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 7H), 1,63-1,54 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 3H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 3H), 1,08-0,70 (m, 5H)
I-221	JS	IV	937,3	10,72-10,49 (m, 2H), 8,34 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,98-

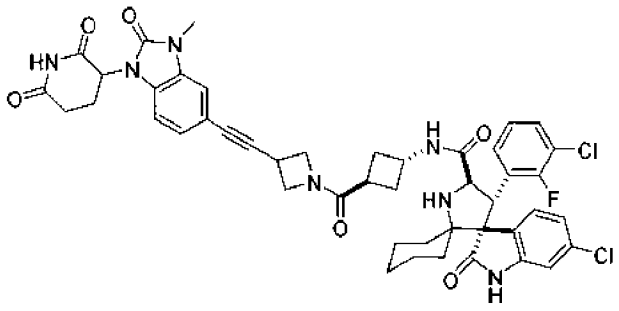
I-№[a]	Амин	Альдегид	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
				6,92 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,07 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,28-1,16 (m, 4H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,88-0,83 (m, 1H), 0,59 (s, 3H)
I-222	FI	IV	1042,3	11,09 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 5,5, 12,4 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,44-3,43 (m, 2H), 3,39-3,38 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 7H), 2,13-1,97 (m, 8H), 1,82-1,69 (m, 11H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,23 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H), 0,89 (s, 5H), 0,60 (s, 3H)
I-223	IC	JK	915,5	10,66-10,58 (m, 1H), 8,26-8,14 (m, 1H), 7,46 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,55 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,97-5,89 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 3H), 3,09 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,84-2,79 (m, 3H), 1,73-1,57 (m, 7H), 1,48-1,31 (m, 8H), 1,25-1,21 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 4H), 1,15 (s, 2H)

[a]Во всех случаях реакцию проводили при температуре, равной от -10°C до КТ, в течение 2 ч. Конечные продукты выделяли с использованием стандартных методик очистки, включая ВЭЖХ с обращенной фазой и препаративную ТСХ, с использованием соответствующих растворителей. [b]Для проведения реакции сочетания использовали AcOH в ДХМ. [c]Для проведения реакции сочетания использовали KOAc в ДХМ. [d]Для проведения реакции сочетания использовали AcOH и ТЭА в ДХМ. [e]Для проведения реакции сочетания использовали AcOH в ПДМ. [f]Для проведения реакции восстановительного аминирования использовали $NaBH(OAc)_3$, Et_3SiH, ТФК в АЦН, реакцию проводили при КТ в течение 2 ч. [g]Для проведения реакции восстановительного аминирования использовали $Me_4NBH(OAc)_3$, KOAc (2 экв.) и HOAc (20 экв.) в ДХЭ, реакцию проводили при КТ в течение 12 ч.

Пример 11: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,3R)-3-(3-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-

бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)азетидин-1-карбонил)циклобутил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-89)

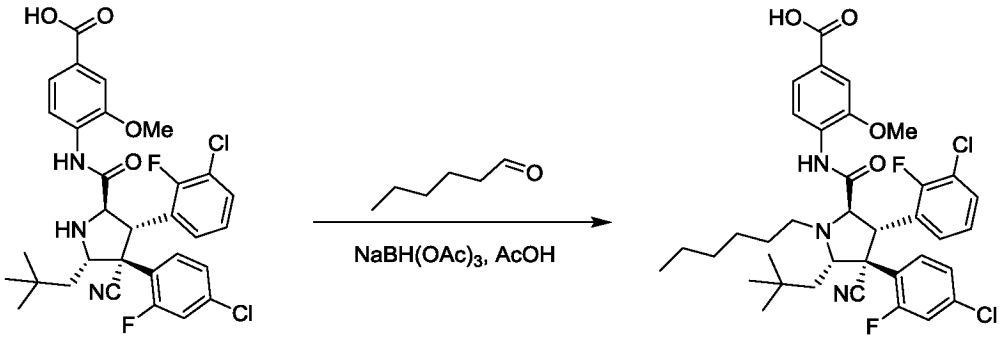




Смесь хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (40 мг, 86,3 мкмоля, промежуточный продукт CI), 3-[5-[2-[1-(3-аминоциклобутанкарбонил)азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (37,6 мг, 86,3 мкмоля, промежуточный продукт CH), EDCI (19,8 мг, 103 мкмоля) и ДМАП (1,05 мг, 8,63 мкмоля) растворяли в пиридине (1 мл) и полученный раствор нагревали при 50°C. Через 30 мин к реакционной смеси добавляли дополнительное количество 3-[5-[2-[1-(3-аминоциклобутанкарбонил)азетидин-3-ил]этинил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (37,6 мг, 86,3 мкмоля) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 30-60%,11 мин) и получали искомое соединение (7,12 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,22-10,95 (m, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,18-7,09 (m,

3H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 3H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,10-1,77 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,86-0,74 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 880,2 $(M+1)^+$.

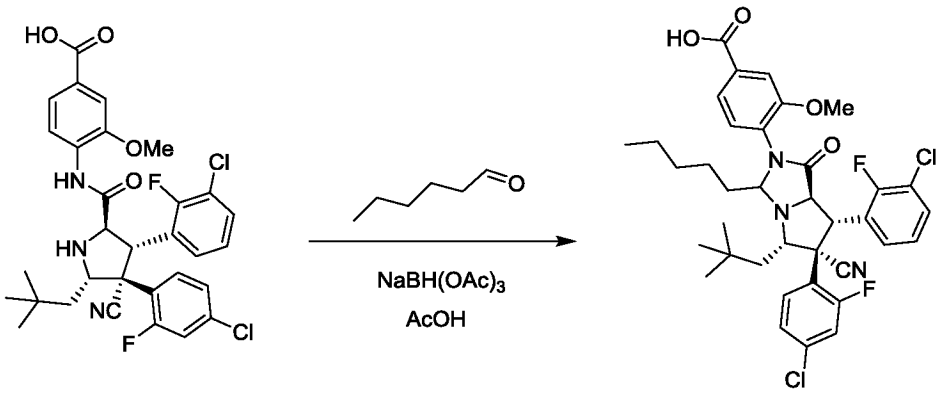
Пример 12. Синтез 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5- (2,2-диметилпропил)-1-гексилпирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойной кислоты (I-90)



AN

К раствору 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойной кислоты (50,0 мг, 81,1 мкмоля, промежуточный продукт AN) и гексаналя (208 мг, 2,08 ммоля, регистрационный № CAS: 66-25-1) в AcOH (4 мл) при 20°C пятью порциями через промежутки времени, равные 10 мин, добавляли $NaBH(OAc)_3$ (250 мг, 1,18 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 85-100%, 11,5 мин) и получали искомое соединение (9,00 мг, выход 16%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,05 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 3H), 4,75 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 9,6, 15,2 Гц, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 5H), 1,07 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,85 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 700,4 $(M+1)^+$.

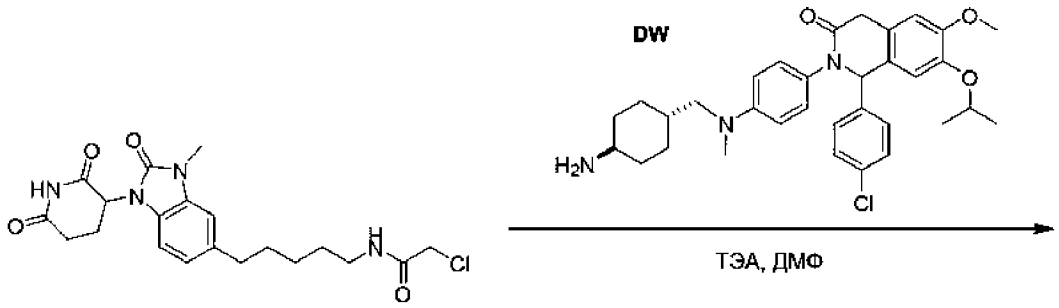
Пример 13. Синтез 4-[(5S,6R,7S,7aR)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)-6-циано-5- (2,2-диметилпропил)-1-оксо-3-пентил-3,5,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]имидазол-2-ил]-3-метоксибензойной кислоты (I-91)



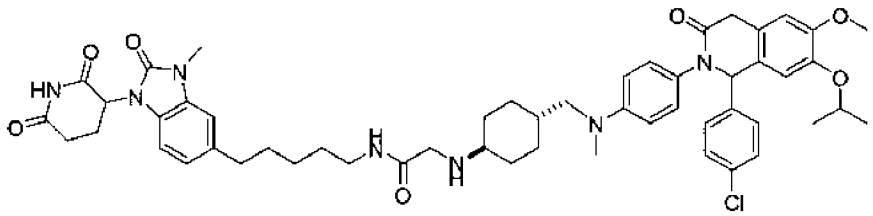
AN

К раствору 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойной кислоты (50,0 мг, 81,1 мкмоля, промежуточный продукт AN) и гексаналя (208 мг, 2,08 ммоля, регистрационный № CAS: 66-25-1) в AcOH (4,0 мл) при 20°C пятью порциями через промежутки времени, равные 10 мин, добавляли $NaBH(OAc)_3$ (250 мг, 1,18 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 85-100%,11,5 мин) и получали искомое соединение (18 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,43-12,82 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 4,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,89 (dd, J = 6,0, 16,0 Гц, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 5H), 0,89-0,82 (m, 3H), 0,64 (s, 9H). МС (ИЭР$^+$) m/z 698,4 $(M+1)^+$.

Пример 14. Синтез 2-[[4-[[4-[1-(4-Хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин -2-ил]-N-метиланилино]метил]циклогексил]амино]-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]ацетамида (I-92)



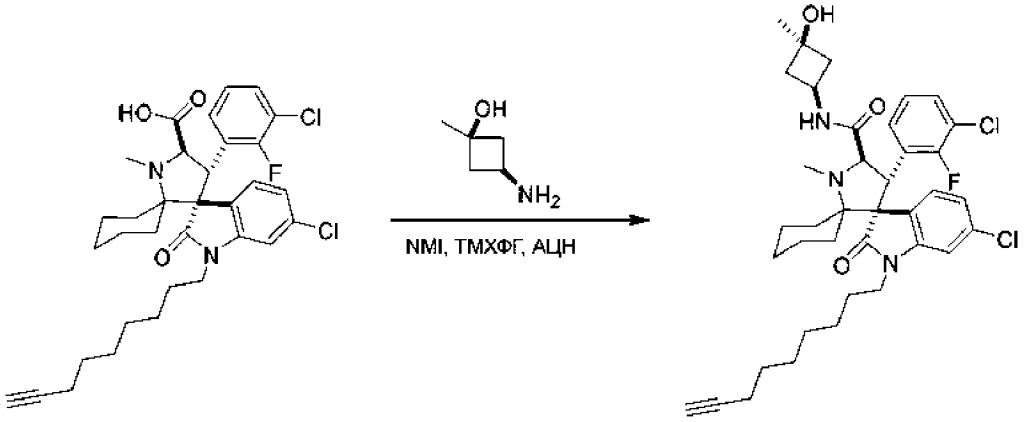
DX



К раствору 2-[4-[(4-аминоциклогексил)метилметиламино]фенил]-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-1,4-дигидроизохинолин-3-она (142 мг, 237 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт DW) в ДМФ (1,0 мл) добавляли ТЭА (72,1 мг, 712 мкмолей), KI (3,94 мг, 23,7 мкмоля) и 2-хлор-N-[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентил]ацетамид (100 мг, 237 мкмолей, промежуточный продукт DX). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 25-55%, 10 мин) и получали искомое соединение (6,05 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 4H), 6,54 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,73-2,54 (m, 4H), 2,33 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 5H), 1,47-1,39 (m, 2H),

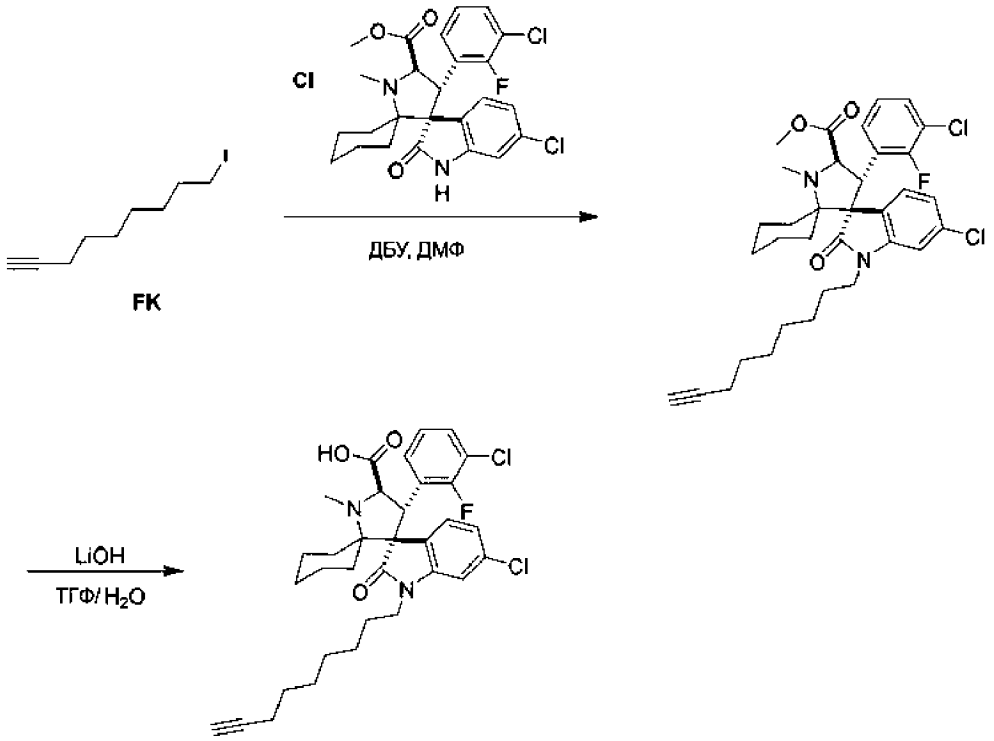
1,30-1,27 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,00-0,89 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 946,7 $(M+H)^+$.

Пример 15: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1s,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-1'-метил-1''-(нон-8-ин-1-ил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-128)



К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (50,0 мг, 83,3 мкмоля, I-129) в АЦН (3 мл) добавляли N-метилимидазол (34,2 мг, 416 мкмолей), [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (70,2 мг, 250 мкмолей) и 3-амино-1-метилциклобутанол (17,2 мг, 125 мкмолей, регистрационный № CAS: 1363381-26-3). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 65-95%,10 мин) и получали искомое соединение (5,87 мг, 8,60 мкмоля, выход 10%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,56-7,44 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 3H), 6,89-6,89 (m, 1H), 4,38 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,72 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,16-2,08 (m, 4H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 3H), 1,27-1,12 (m, 12H), 1,00-0,95 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 682,5 $(M+H)^+$.

Пример 16: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-метил-1''-(нон-8-ин-1-ил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоновой кислоты (I-129)



Стадия 1 - Метилхлор- (3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоксилат

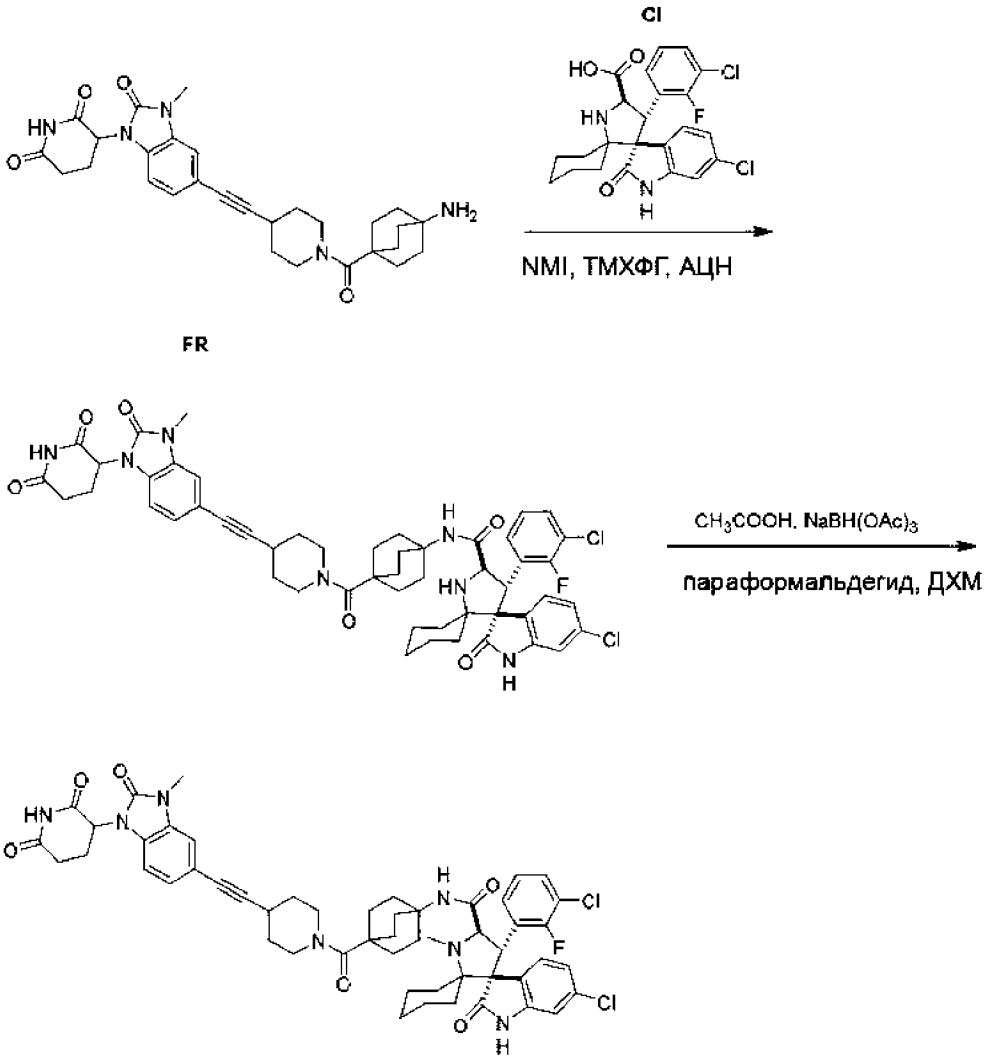
К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-метилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (300 мг, 610 мкмолей, промежуточный продукт CI) в ДМФ (15 мл) добавляли ДБУ (278 мг, 1,83 ммоля, 276 мкл) и 9-йоднон-1-ин (458 мг, 1,83 ммоля, промежуточный продукт FK). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 95:5) и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 16%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57-7,37 (m, 2H), 7,14 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,23-2,14 (m, 3H),

1,98-1,89 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,41-1,13 (m, 10H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 613,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

К раствору метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоксилата (60,0 мг, 97,7 мкмоля) в H_2O (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли LiOH (7,03 мг, 293 мкмоля). Смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters xbridge, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; B, %: 35-65%,11 мин) и получали искомое соединение (10,3 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,44 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 4H), 1,30-1,13 (m, 8H), 1,01 (d, J = 8,0 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 599,4 $(M+H)^+$.

Пример 17: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(4-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)пиперидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1'-метил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-130)



Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

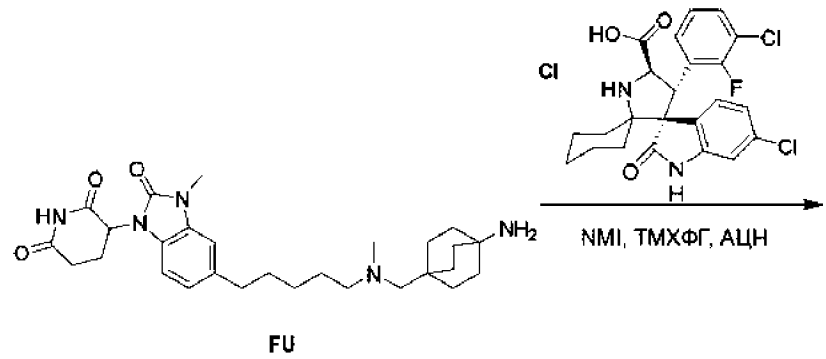
К раствору 3-[5-[2-[1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-4-пиперидил]этинил]-3-метил- 2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (306 мг, 484 мкмоля, соль с ТФК, промежуточный продукт FR) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (190 мг, 410 мкмолей, промежуточный продукт CI) в АЦН (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (1,01 г,

12,3 ммоля) до обеспечения pH = 8. Затем добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (345 мг, 1,23 ммоля) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое соединение (125 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 962,3 $(M+H)^+$.

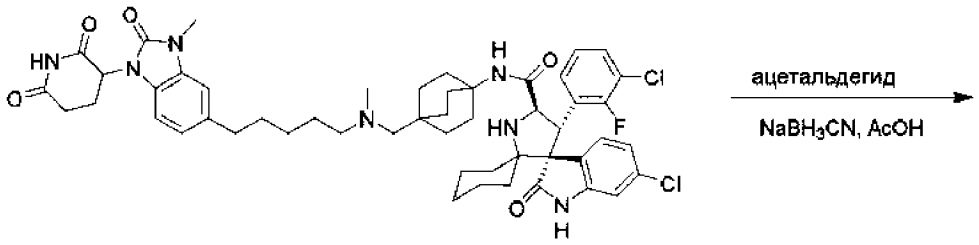
Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]метилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид

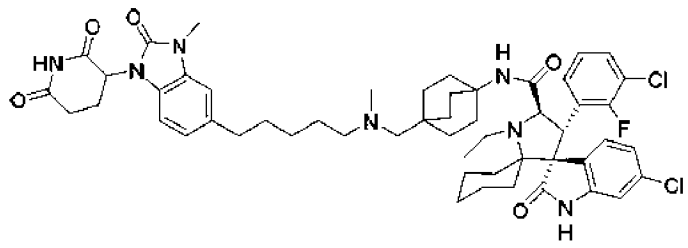
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбонил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамида (125 мг, 129 мкмолей), CH_3COOH (1,31 г, 21,9 ммоля) и параформальдегида (125 мг) в ДХМ (2,5 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (138 мг, 649 мкмолей). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали остаток. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 47-78%, 10 мин) и получали искомое соединение (33,4 мг, выход 24%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,33-6,25 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,80 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,84 (d, J = 8,4 Гц, 15H), 1,65-1,41 (m, 8H), 1,05-0,80 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 976,2 $(M+H)^+$.

Пример 18: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(((5-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пентил)(метил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1'-этил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-131)



FU





Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К смеси 3-[5-[5-[(4-амино-1-бицикло[2.2.2]октанил)метилметиламино]пентил]-3-метил- 2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (80,0 мг, 150 мкмолей, соль с HCl, промежуточный продукт FU), хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (69,6 мг, 150 мкмолей, промежуточный продукт CI) и 1-метилимидазола (370 мг, 4,51 ммоля) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (84,3 мг, 300 мкмолей) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакцию

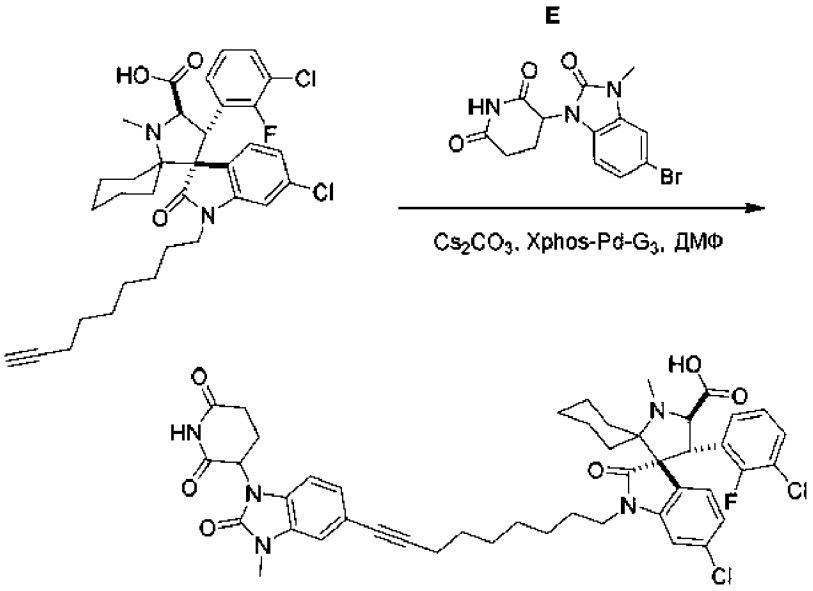
останавливали с помощью H_2O (1 мл) и смесь концентрировали и получали искомое соединение (85,0 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,09-6,93 (m, 4H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 4H), 1,80 (s, 5H), 1,68-1,41 (m, 20H), 1,34-1,21 (m, 6H), 1,06-0,60 (m, 5H).

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]этилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К смеси хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-[[5-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил- 2-оксобензимидазол-5-ил]пентилметиламино]метил]-1-бицикло[2.2.2]октанил]оксодиспиро[BLAH]карбоксамида (70,0 мг, 74,3 мкмоля) и ацетальдегида (204 мг, 1,86 ммоля, 40% раствор) в AcOH (5 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (157 мг, 743 мкмоля) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН]; B, %: 65-95%, 11 мин, и колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-АЦН]; B, %: 26-46%,10 мин) и получали искомое соединение (3,44 мг, выход 4,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,29 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 6H), 1,69-1,49 (m, 8H), 1,48-1,35 (m, 9H), 1,32-1,21 (m, 5H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,89-0,76 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 968,5 $(M+H)^+$.

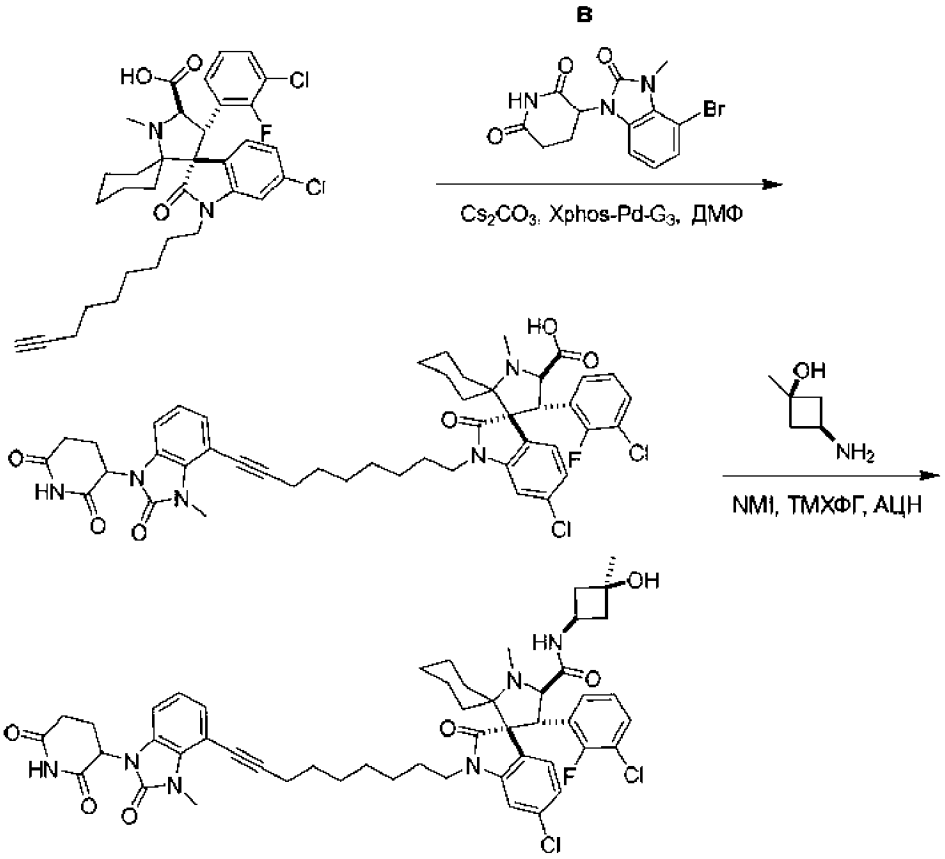
Пример 19: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1''-(9-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-

5-ил)нон-8-ин-1-ил)-1'-метил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоновой кислоты (I-132)



К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (150 мг, 250 мкмолей, I-129) в ДМФ (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (407 мг, 1,25 ммоля), Xphos-Pd-G3 (21,1 мг, 25,0 мкмоля) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (84,6 мг, 250 мкмолей, промежуточный продукт E). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-АЦН]; B, %: 42-72%, 10 мин) и получали искомое соединение (80,0 мг, 56,0 мкмоля, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 856,3 $(M+H)^+$.

Пример 20: Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1''-(9-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)нон-8-ин-1-ил)-N-((1s,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-1'-метил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамида (I-133)



Стадия 1 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[9-[1-(2,6- диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]нон-8-инил]метилоксодиспиро[BLAH]карбоновая кислота

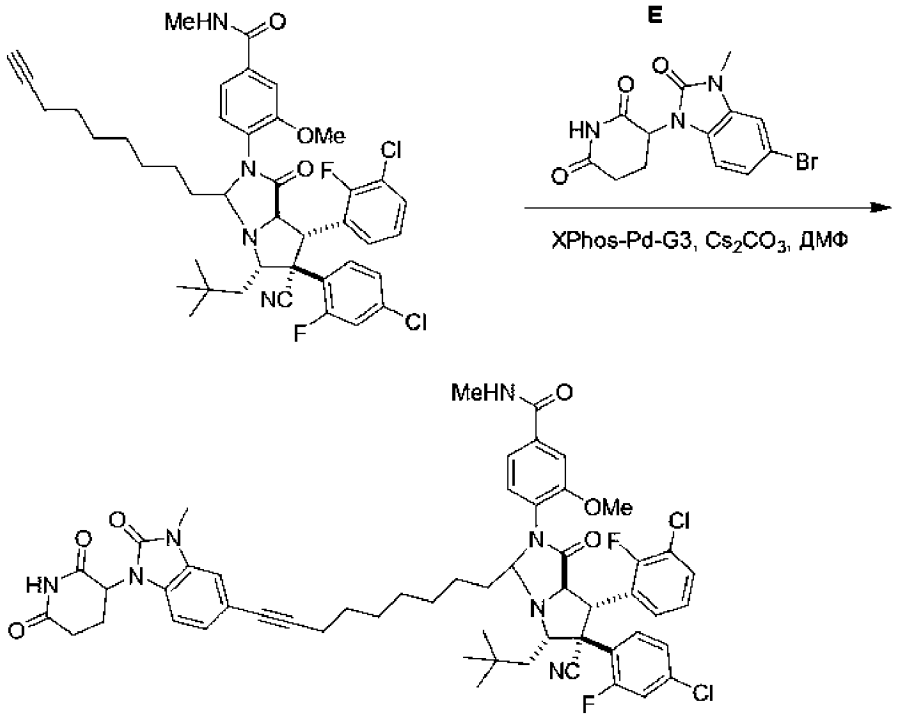
К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)метилнон-8-инилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (120 мг, 200 мкмолей, I-129) в ДМФ (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (326 мг, 1,00 ммоля), XPhos-Pd-G3 (16,9 мг, 20,0 мкмоля) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (67,6 мг, 200 мкмолей, промежуточный продукт B). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью КХ с обращенной фазой (вода (0,1% ТФК)-АЦН) и

получали искомое соединение (10,0 мг, 11,6 мкмоля, выход 5,8%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 857,2 $(M+2)^+$.

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]нон-8-инил]-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метилоксодиспиро[BLAH]карбоксамид

К раствору хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]нон-8-инил]метилоксодиспиро[BLAH]карбоновой кислоты (10,0 мг, 11,6 мкмоля) в АЦН (1,0 мл) добавляли 1-метилимидазол (958 мкг, 11,6 мкмоля), [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (3,27 мг, 11,6 мкмоля) и 3-амино-1-метилциклобутанол (1,18 мг, 11,6 мкмоля, регистрационный № CAS: 1363381-26-3). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-АЦН]; B, %: 46-76%, 10 мин) и получали искомое соединение (1,81 мг, 1,93 мкмоля, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,53 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 2,8, 4,8 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,30-5,17 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 3,01-2,64 (m, 6H), 2,47 (t, J = 6,4 Гц, 6H), 2,33-2,18 (m, 6H), 1,63-1,57 (m, 5H), 1,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Гц, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 4H), 1,06-0,80 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 941,6 $(M+3)^+$.

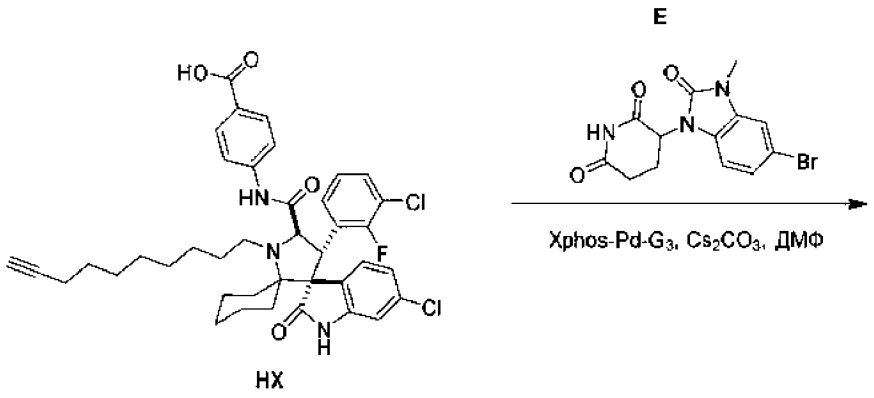
Пример 21: Синтез 4-[(5S,6R,7S,7aR)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)-6-циано-5-(2,2-диметилпропил)-3-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]нон-8-инил]-1-оксо-3,5,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]имидазол-2-ил]-3-метокси-N-метилбензамида (I-213)



Раствор 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (6,91 мг, 20,4 мкмоля, промежуточный продукт E), 4-[(5S,6R,7S,7aR)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-фторфенил)-6-циано-5-(2,2-диметилпропил)-3-нон-8-инил-1-оксо-3,5,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]имидазол-2-ил]-3-метокси-N-метилбензамида (13,0 мг, 17,0 мкмоля, соединение примера I-127), Cs_2CO_3 (16,6 мг, 51,0 мкмоля), XPhos Pd G3 (1,44 мг, 1,70 мкмоля) в ДМФ (0,5 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; B, %: 65-95%, 10 мин) и получали искомое соединение (4,58 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21

(s, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,40-5,33 (m, 1H), 4,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31-3,31 (m, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,80 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 7H), 0,62 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1020,6 $(M+H)^+$.

Пример 22: Синтез 4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-(10-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)дец-9-ин-1-ил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бензойной кислоты (I-214)



К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (42,3 мг, 125 мкмолей, промежуточный продукт E) и 4-[[хлор-(3-хлор-2-фторфенил)-дец-9-инилоксодиспиро[BLAH]карбонил]амино]бензойной кислоты (90,0 мг, 125 мкмолей, промежуточный продукт HX) в ДМФ (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (122 мг, 375 мкмолей) и [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+)-дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфанметансульфонат (10,6 мг, 12,5 мкмоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органическую фазу сушили над

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенное соединение. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 67-97%) и получали искомое соединение (3,79 мг, выход 2,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 975,3 $(M+H)^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,00-12,54 (m, 1H), 11,11 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,61 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,93 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 5H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,31 (br d, J = 1,0 Гц, 4H), 1,27-1,17 (m, 6H), 1,15 (s, 1H), 1,03-0,89 (m, 2H).

Пример 23. Исследование жизнеспособности клеток использованием CTG (CellTiter-Glo)

День 0: Соединения или ДМСО, 60 нл, помещали в лунки планшета в виде схемы на планшете. Клетки RS411 центрифугировали при 800 об/мин в течение 5 мин, суспендировали в культуральной среде и проводили подсчет с использованием Countess (Invitrogen). Плотность клеток регулировали в соответствии с рекомендациями. 30 мкл Раствора клеток (1000 клеток/лунка) добавляли в планшет для исследования в виде схемы на планшете и 30 мкл среды добавляли в лунки столбца 2 и столбца 23 в виде схемы на планшете. Планшет недолго центрифугировали. Конечная концентрация соединений сначала составляла 10 мкМ (3-кратное разведение и 11 доз) и конечная концентрация ДМСО составляла 0,2%. Планшет недолго центрифугировали и инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 1-4 дней.

День 1-4: Планшет для исследования приводили в равновесие при КТ в течение ~10 мин и через 96 ч наблюдали осаждение соединения. В каждую лунку добавляли 30 мкл реагента CellTiter-Glo и планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с. Планшет встряхивали в течение 1 мин и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с. Планшет инкубировали при КТ в течение 10 мин для обеспечения стабильного сигнала люминесценции и интенсивность люминесценции определяли с помощью EnVision.

Значения IC_{50}, полученные с использованием клеток RS411, приведены в Таблице 13. Буквенные обозначения значений IC_{50} указывают концентрацию соединения, необходимую для оказания воздействия на 50% клеток: A (<0,05 мкМ); B (0,05-0,1 мкМ); C (0,1-0,5 мкМ); D (0,5-1,0 мкМ) и E (>1,0 мкМ).

Таблица 13. Результаты проводимого с использованием CTG исследования

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: IC_{50} (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: продолжительность (дни)
I-4	B	4
I-5	E	4
I-6	C	4
I-7	E	4
I-8	E	4
I-9	A	4
I-10	C	4
I-11	E	4
I-12	B	4
I-13	D	4
I-14	A	4
I-15	B	3
I-16	A	4
I-17	A	4
I-18	A	2
I-19	A	4
I-20	C	4
I-21	B	4
I-22	D	4
I-23	E	4
I-24	A	4
I-25	C	4
I-26	B	4
I-27	C	3
I-28	A	3
I-29	A	4
I-30	A	4
I-31	A	4
I-32	C	4
I-33	E	4
I-42	A	1
I-43	A	1
I-44	A	1
I-45	C	1
I-46	A	1
I-47	B	1
I-48	A	1

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: IC_{50} (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: продолжительность (дни)
I-49	A	1
I-50	A	1
I-51	A	1
I-52	A	1
I-53	B	1
I-54	B	1
I-55	B	1
I-56	A	1
I-57	A	1
I-58	A	1
I-59	A	1
I-60	A	1
I-61	A	1
I-62	B	1
I-63	A	1
I-64	A	1
I-65	A	1
I-66	A	1
I-67	A	1
I-68	A	1
I-69	A	1
I-70	A	1
I-71	A	1
I-72	A	1
I-74	A	1
I-75	A	1
I-76	C	1
I-77	A	1
I-78	A	1
I-79	A	1
I-80	A	1
I-81	A	1
I-82	A	1
I-83	A	1
I-84	A	1
I-85	A	1
I-86	A	1
I-87	A	1
I-88	E	1
I-89	A	1
I-91	E	1
I-92	A	1
I-93	A	1
I-94	A	1
I-96	E	1

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: IC_{50} (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: продолжительность (дни)
I-97	A	1
I-98	A	1
I-99	A	1
I-100	A	1
I-101	A	1
I-102	A	1
I-103	A	1
I-104	A	1
I-105	E	1
I-106	A	1
I-109	A	1
I-110	A	1
I-111	A	1
I-112	A	1
I-113	A	1
I-114	A	1
I-115	A	1
I-116	E	1
I-117	A	1
I-118	B	1
I-119	A	1
I-120	E	1
I-121	A	1
I-122	A	1
I-123	A	1
I-124	E	1
I-125	A	1
I-126	A	1
I-127	E	1
I-128	E	1
I-129	E	1
I-130	A	1
I-131	B	1
I-134	A	1
I-135	E	1
I-136	A	1
I-137	A	1
I-138	E	1
I-139	A	1
I-140	D	1
I-141	E	1
I-142	B	1
I-143	A	1
I-144	B	1
I-146	C	1

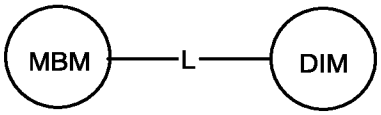
I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: IC_{50} (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: продолжительность (дни)
I-147	A	1
I-148	A	1
I-149	A	1
I-150	A	1
I-151	C	1
I-152	D	1
I-153	A	1
I-154	A	1
I-155	A	1
I-156	E	1
I-157	A	1
I-158	A	1
I-159	A	1
I-160	A	1
I-161	A	1
I-163	A	1
I-164	A	1
I-165	E	1
I-166	D	1
I-167	E	1
I-168	A	1
I-169	E	1
I-170	C	1
I-171	A	1
I-172	E	1
I-173	C	1
I-174	A	1
I-175	E	1
I-176	A	1
I-177	A	1
I-178	A	1
I-179	A	1
I-180	A	1
I-181	E	1
I-182	A	1
I-183	A	1
I-184	B	1
I-185	A	1
I-186	A	1
I-187	A	1
I-188	E	1
I-189	A	1
I-190	E	1
I-191	E	1
I-192	A	1

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: IC_{50} (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток RS411: продолжительность (дни)
I-193	A	1
I-194	A	1
I-195	E	1
I-196	A	1
I-197	E	1
I-198	A	1
I-199	E	1
I-200	E	1
I-201	A	1
I-202	E	1
I-203	A	1
I-204	A	1
I-205	A	1
I-206	A	1
I-207	A	1
I-208	E	1
I-209	E	1
I-210	A	1
I-211	A	1
I-212	E	1
I-213	E	1
I-214	B	1
I-224	A	1

Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что в приведенные в настоящем изобретении базовые примеры можно внести изменения и получить другие варианты осуществления, в которых применяют соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

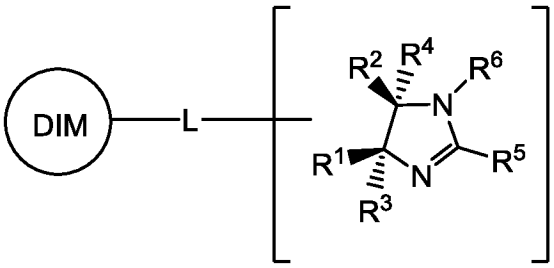


I

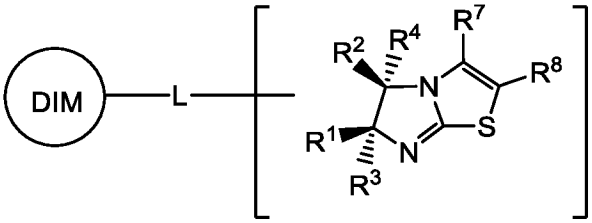
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

MBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, способный связывать белок MDM2,

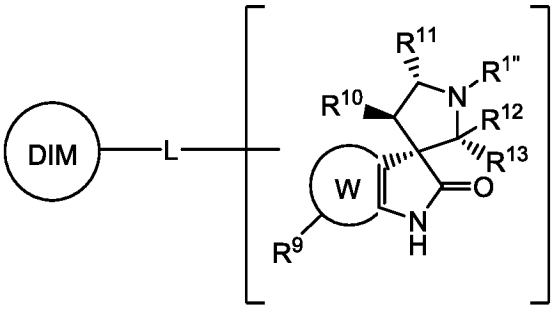
указанное соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из формулы:



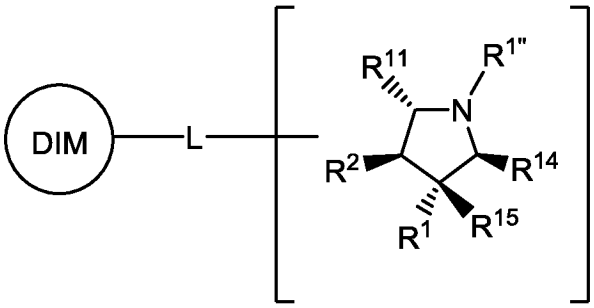
I-aaa-1



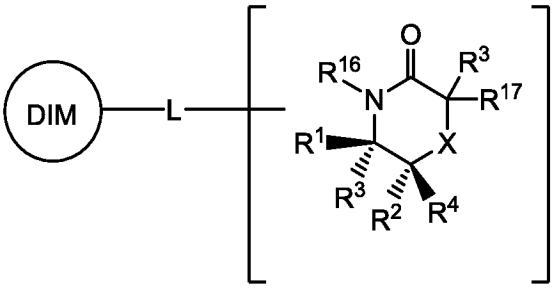
I-aaa-2



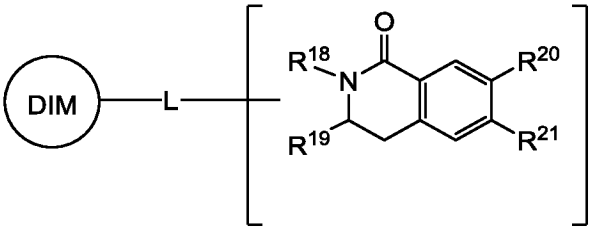
I-aaa-3



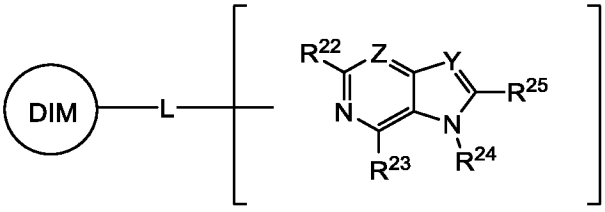
I-aaa-4



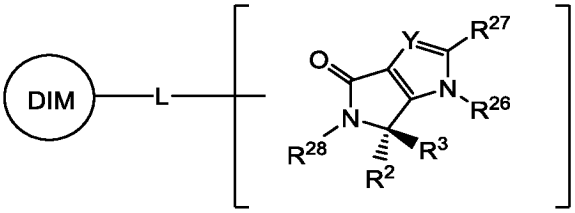
I-aaa-5



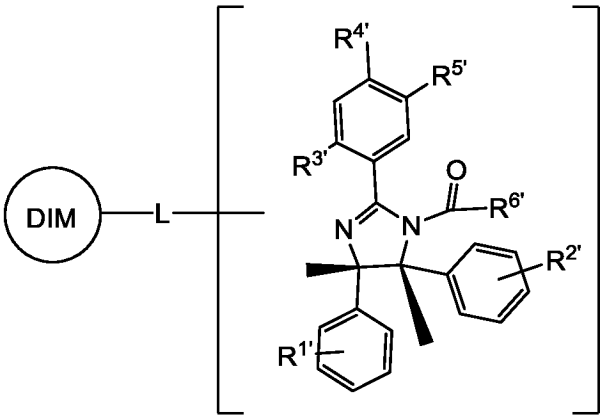
I-aaa-6



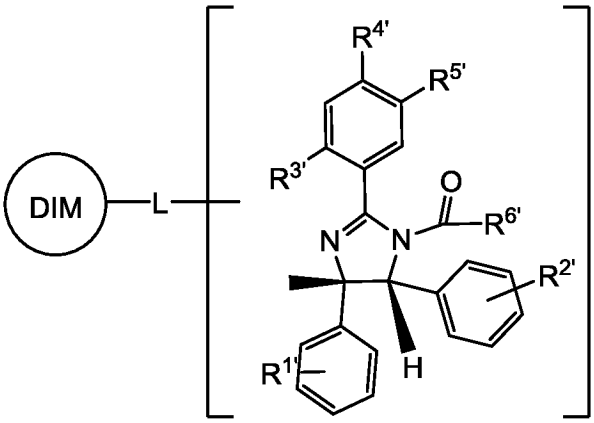
I-aaa-7



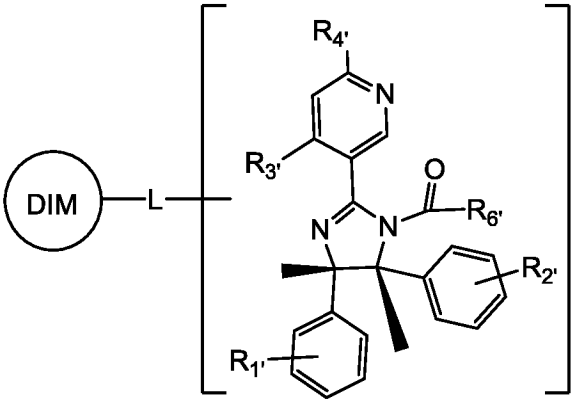
I-aaa-8



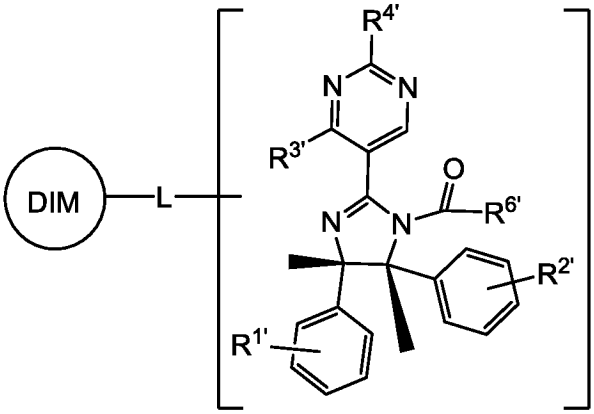
I-aaa-9



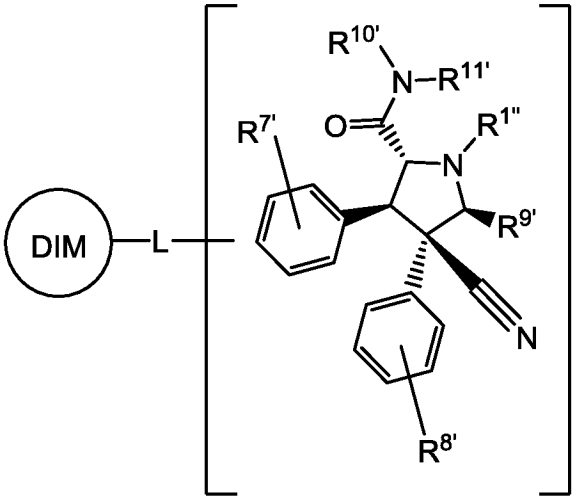
I-aaa-10



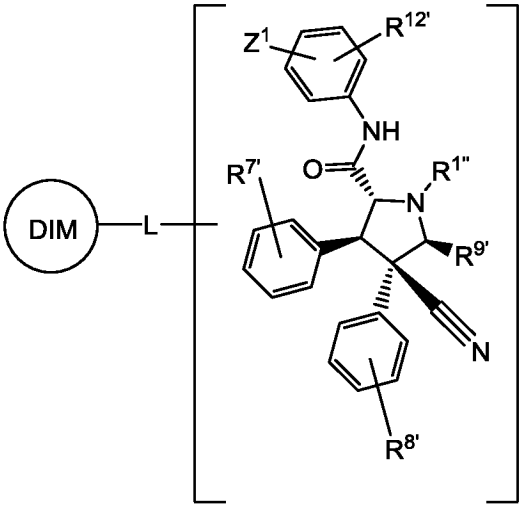
I-aaa-11



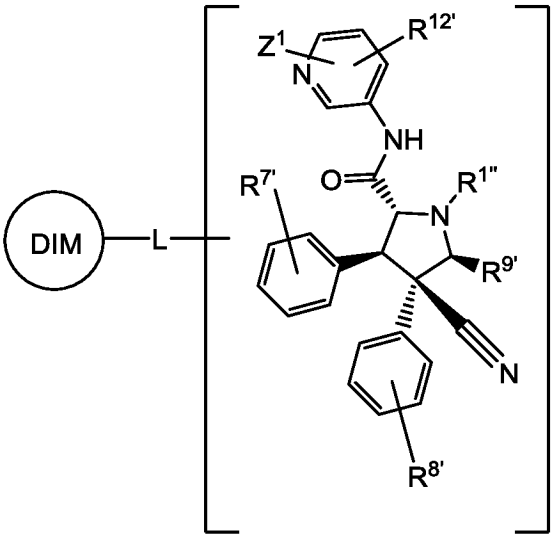
I-aaa-12



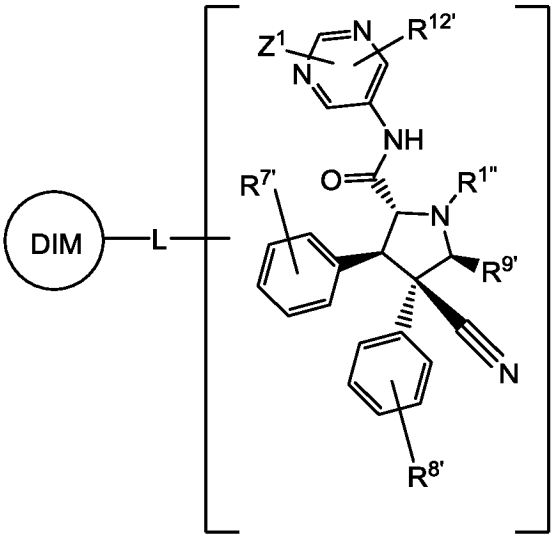
I-aaa-13



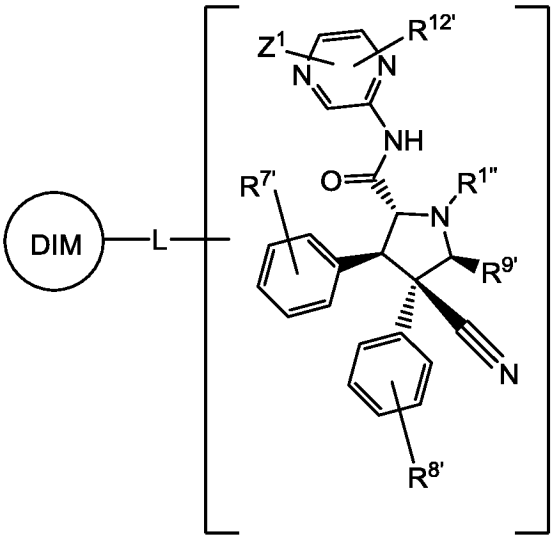
I-aaa-14



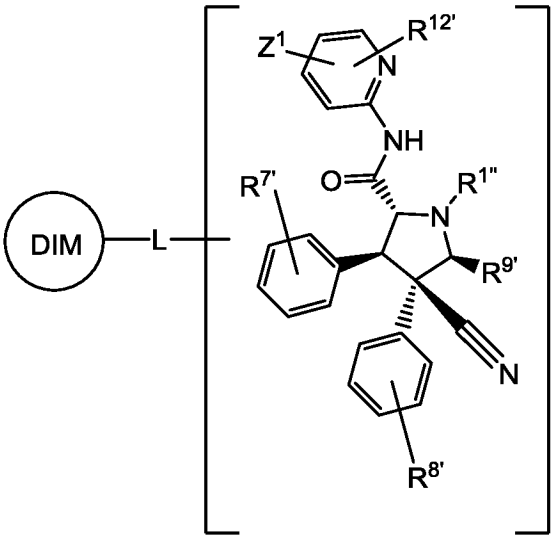
I-aaa-15



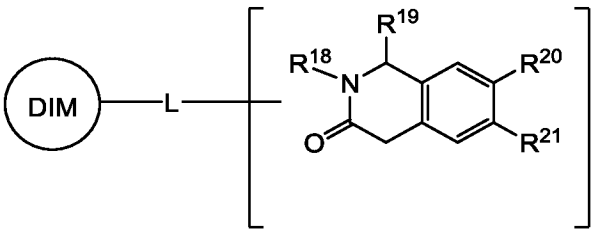
I-aaa-16



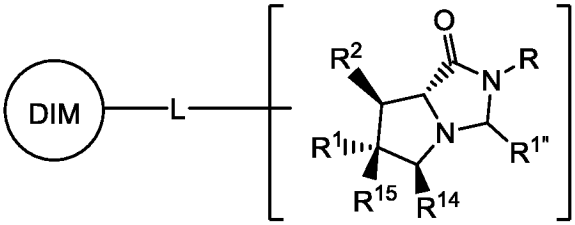
I-aaa-17



I-aaa-18



I-aaa-19



I-aaa-20

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

X выбран из $-CR_2-$, -O-, -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и -NR-;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или

гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или:

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

Y и Z независимо выбраны из -CR= и -N=;

кольцо W представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из бензила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

R^1 и R^2 независимо обозначают необязательно замещенное моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6-алкила;

R^5 выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^6 выбран из водорода, -C(O)R, -C(O)OR и -C(O)NR_2;

R^7 выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^8 выбран из -C(O)R и R^A;

R^9 обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, содержащийся в кольце W, где каждый из заместителей независимо выбран из

галогена и необязательно замещенной алифатической C_1-C_6-углеводородной группы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{11} обозначает -C(O)OR или $-C(O)NR_2$;

R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{14} обозначает R^A;

R^{15} обозначает -CN;

R^{16} выбран из R^A, -OR, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)R, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)OR, $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$N(R)S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2NR_2$;

R^{17} выбран из $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$;

R^{18} и R^{19} независимо выбраны из водорода и R^A;

R^{20} и R^{21} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена и -OR, или:

R^{20} и R^{21}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют конденсированное 5-7-членное частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{22}, R^{23}, R^{25} и R^{27} независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-NR_2$, -OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$;

R^{24}, R^{26} и R^{28} независимо выбраны из водорода, R^A, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -S(O)R, $-S(O)_2R$ и $-S(O)_2NR_2$;

$R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо выбраны из галогена, -C≡CR, -CN, $-CF_3$ и $-NO_2$;

$R^{3'}$ обозначает -OR;

$R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, R^A, -CN, $-CF_3$, $-NR_2$, -OR, -SR и $-S(O)_2R$;

$R^{7'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из галогена;

$R^{8'}$ обозначает обеспечивающий моно-, ди- или тризамещение заместитель, где каждый из заместителей независимо выбран из водорода, галогена, R^A, -CN, -C≡CR, $-NO_2$ и -OR;

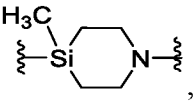
$R^{9'}$ обозначает R^A;

Z^1 выбран из водорода, галогена и -OR;

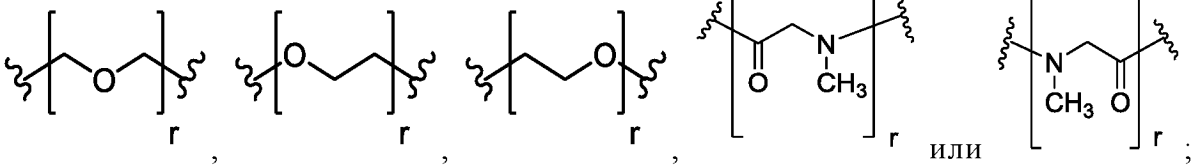
$R^{10'}$ и $R^{11'}$ независимо выбраны из водорода и R^A;

$R^{12'}$ выбран из -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$ и -S(O)R;

$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A;

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

,



;

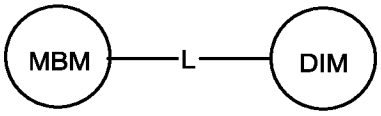
каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного карбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома,

независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, выбранный из связывающего E3-убиквитинлигазу фрагмента (LBM), миметика лизина и водорода.

2. Соединение формулы I:

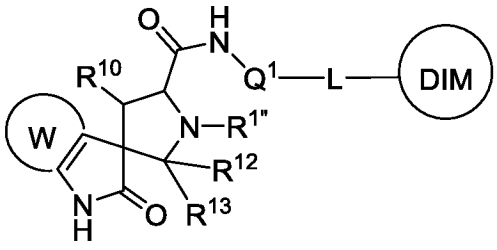


I

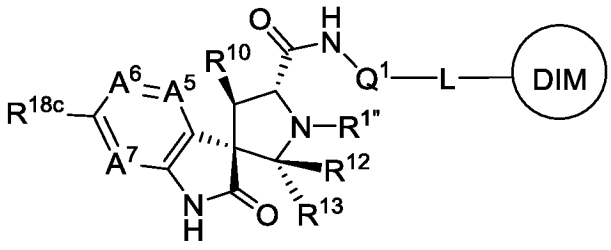
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

MBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, способный связывать белок MDM2,

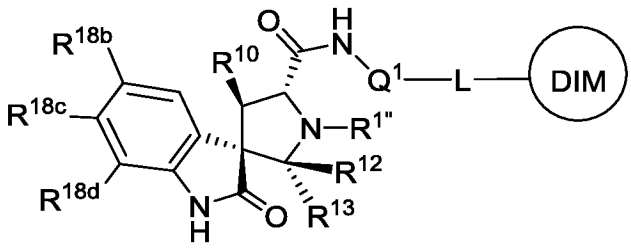
указанное соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из формулы:



I-bbb-1



I-bbb-2



I-bbb-3

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой:

$R^{1''}$ выбран из водорода и R^A;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^{10} выбран из необязательно замещенного моноциклического или бициклического кольца, выбранного из фенила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R_{12} и R_{13} каждый независимо выбран из водорода и R^A, или:

R^{12} и R^{13}, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

A^5 выбран из $-C(R^{18a})=$ и $-N=$;

A^6 выбран из $-C(R^{18b})=$ и $-N=$;

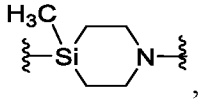
A^7 выбран из $-C(R^{18d})=$ и $-N=$;

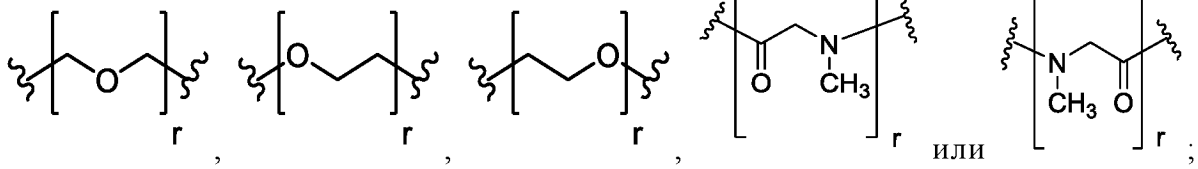
R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} и R^{18d} каждый независимо выбран из водорода, галогена, R^A и -OR;

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

кольцо W представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из бензила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

Q^1 обозначает необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из алкиленила, фениленила, гетероариленила, циалоалкиленила и гетероцикленила;

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



или ;

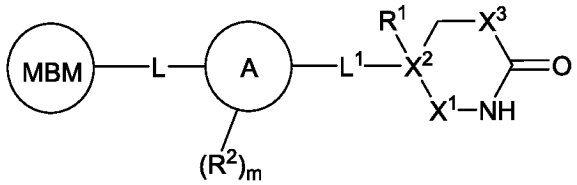
каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенныого спиросочлененного карбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, выбранный из связывающего E3-убиквитинлигазу фрагмента (LBM), миметика лизина и водорода.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент или связывающий MDM2-E3-убиквитинлигазу фрагмент.

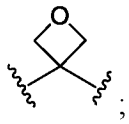
4. Соединение по п. 3, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы I-a:



I-a

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, -CH_2-, -$CHCF_3$-, -SO_2-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -$P(O)NR_2$-, -C(O)-, -C(S)- или



;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

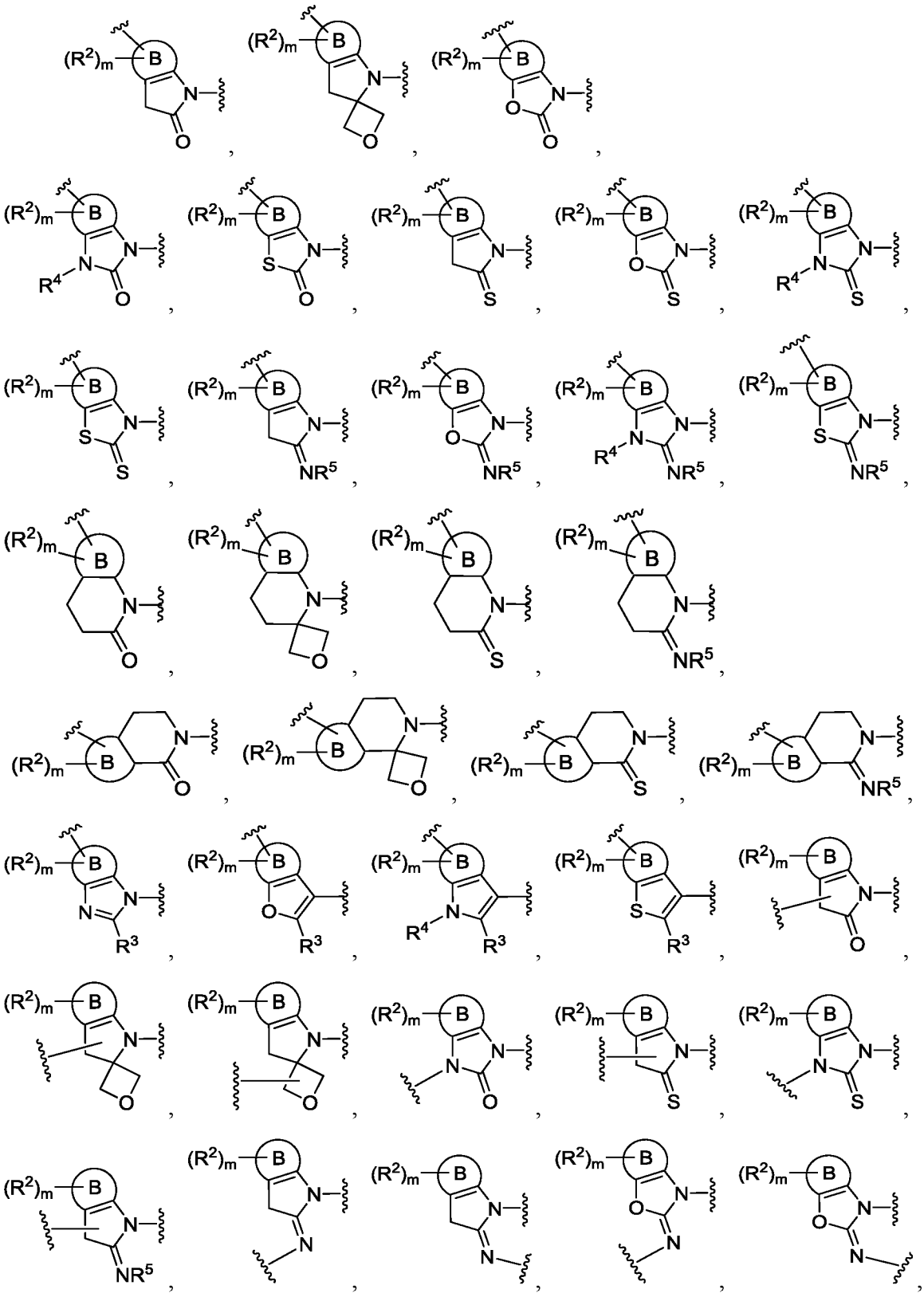
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из -CR_2-, -NR-, -O-, -S- или -$Si(R_2)$-;

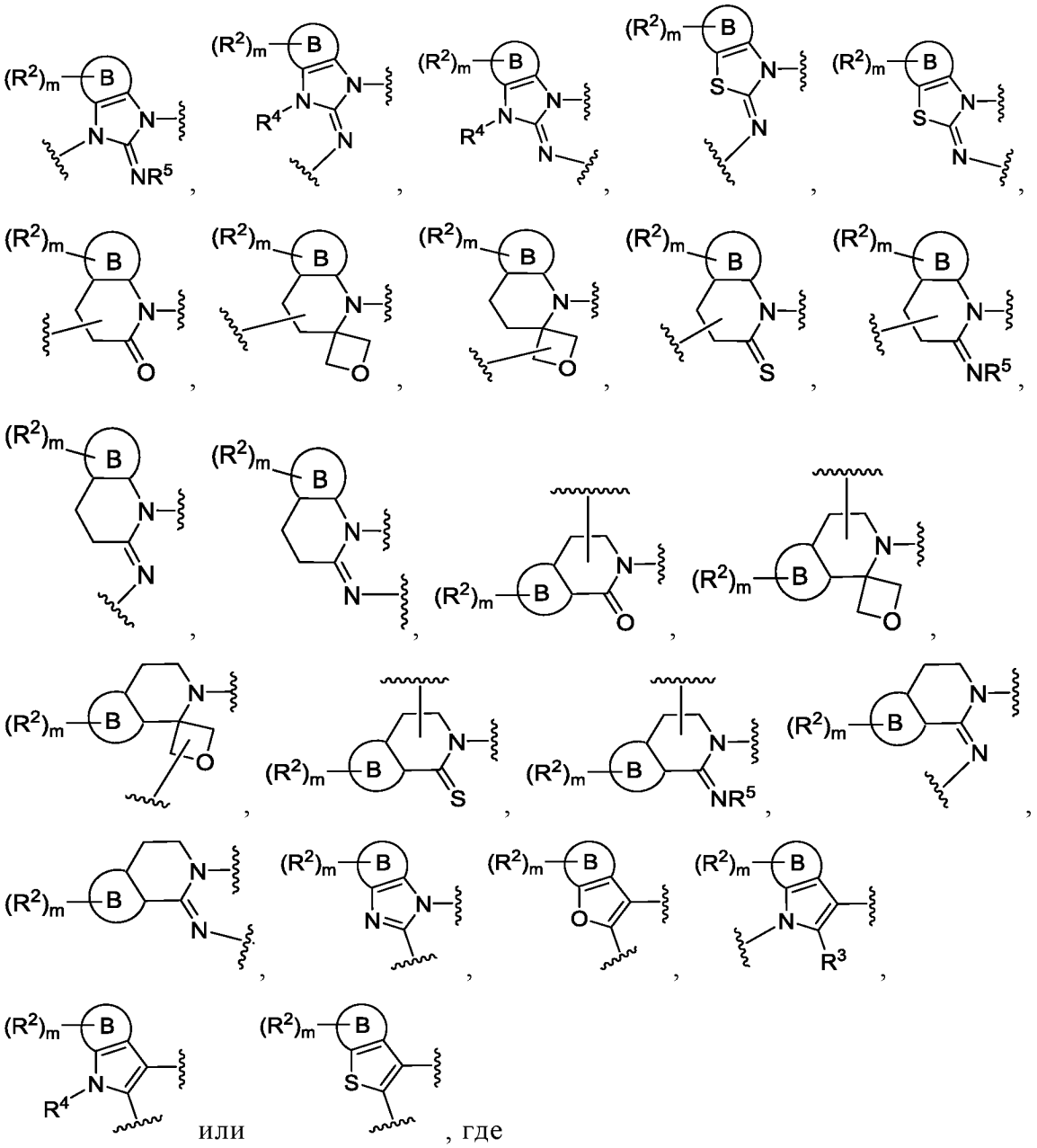
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -$N(R)_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)(NR_2)OR$, -$P(O)(NR_2)_2$, -$Si(OH)_2R$, -$Si(OH)(R)_2$, -$Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -OP(O)(OR)(NR_2), -$OP(O)(NR_2)_2$-, -

$N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из:





кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния и серы, и 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, -OR, $-N(R)_2$ или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

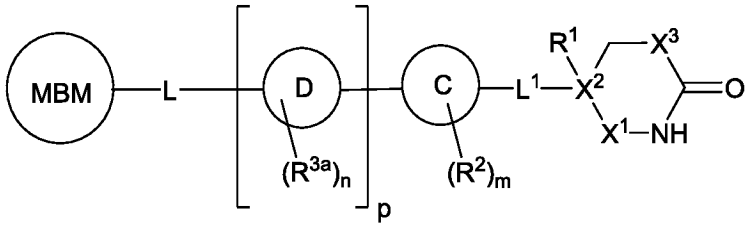
L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

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

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

5. Соединение по п. 3, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-лигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы I-d:



I-d

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, -CH_2-, -$CHCF_3$-, -SO_2-, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR_2-, -C(O)-, -C(S)- или



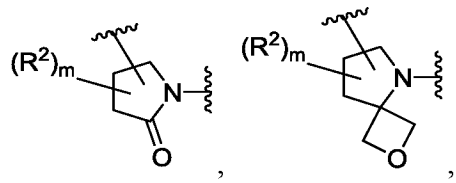
;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из -CR_2-, -NR-, -O-, -S- или -Si(R_2)-;

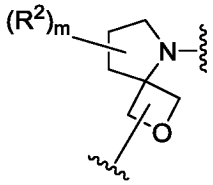
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -NR_2, -P(O)$(OR)_2$, -P(O)(NR_2)OR, -P(O)$(NR_2)_2$, -Si$(OH)_2$R, -Si(OH)$(R)_2$, -Si$(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:

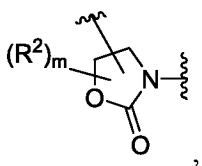


,

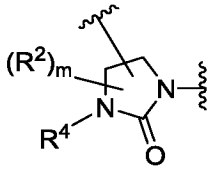
,



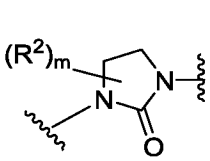
,



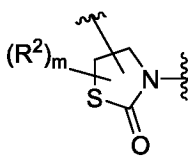
,



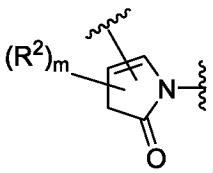
,



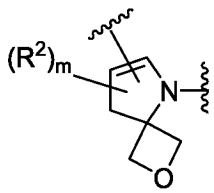
,



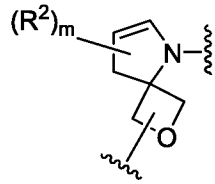
,



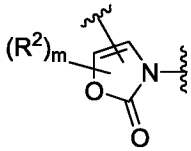
,



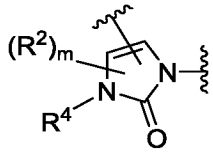
,



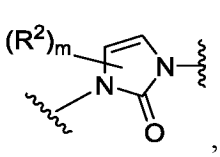
,



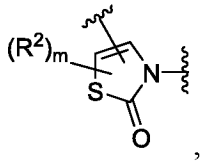
,



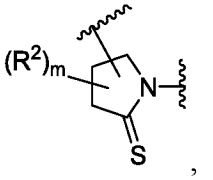
,



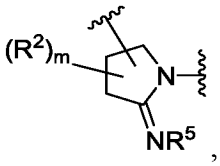
,



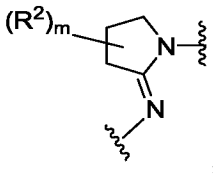
,



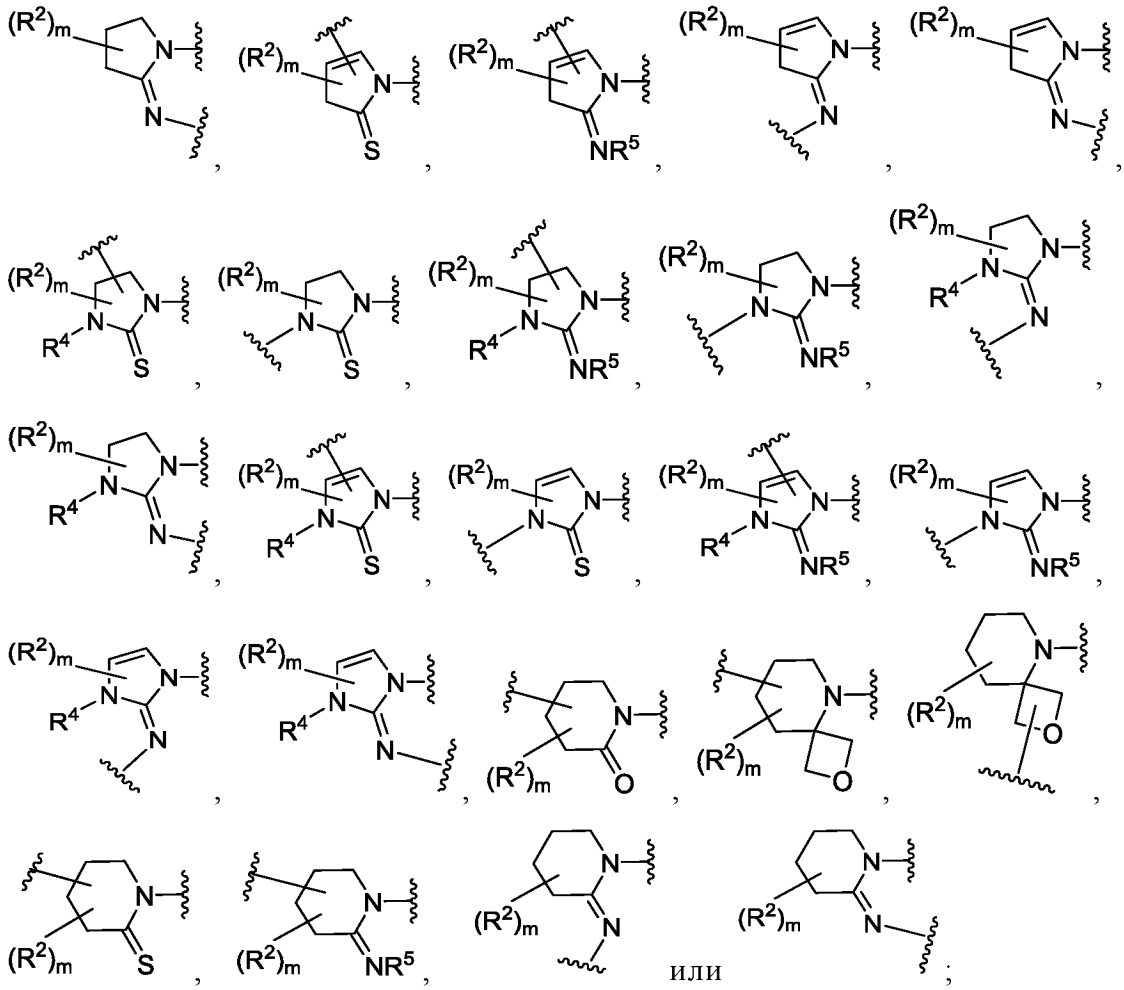
,



,



,



каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -OP(O)(OR)(NR_2), -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -N(R)P(O)(OR)(NR_2), -$N(R)P(O)(NR_2)_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо обозначает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR,

-OC(O)R, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2 или -N(R)$S(O)_2$R;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

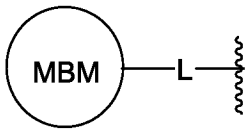
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1-C_6-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного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

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0 или 1, где если p равно 0, то связь соединяющая кольцо C и кольцо D, соединена с фрагментом

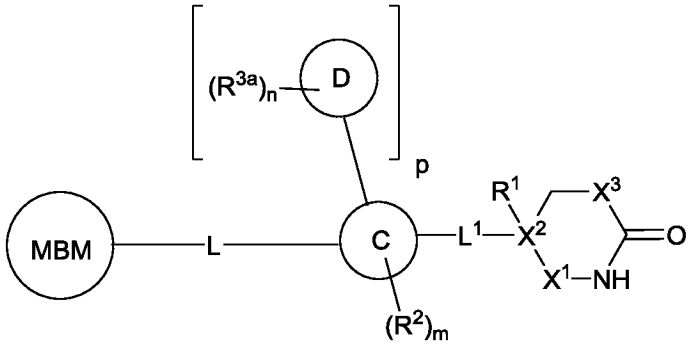


; и

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

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

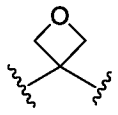
6. Соединение по п. 3, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-лигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы I-f:



I-f

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, -CH_2-, -$CHCF_3$-, -SO_2-, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR_2-, -C(O)-, -C(S)- или



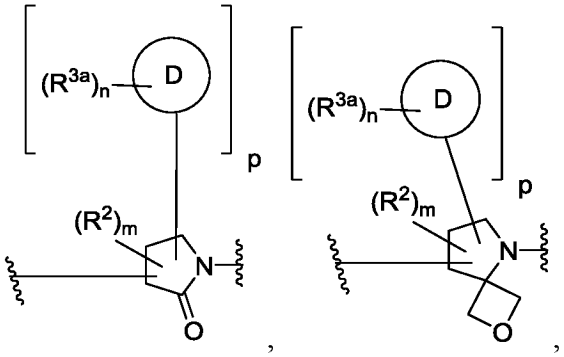
;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

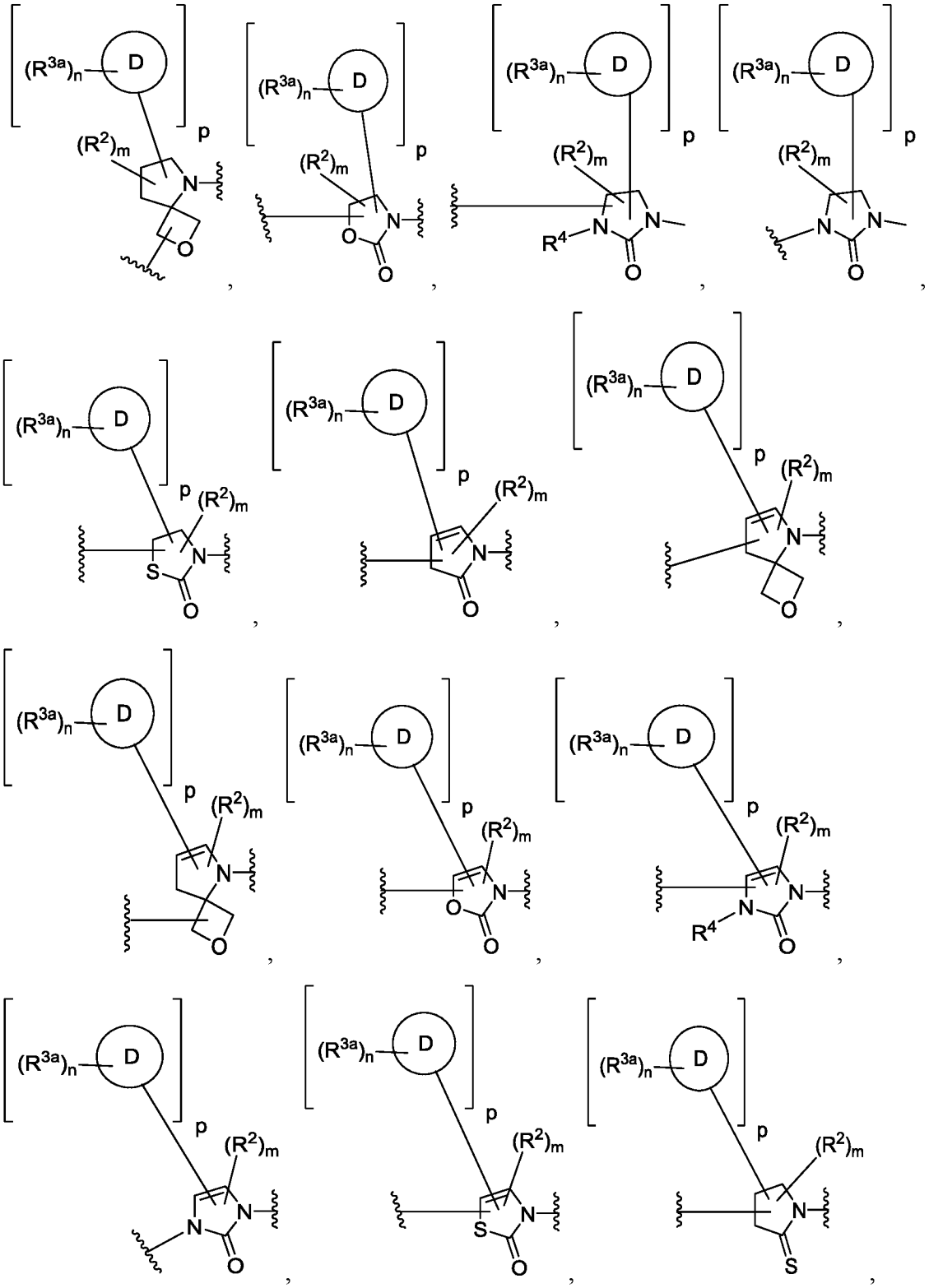
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из -CR_2-, -NR-, -O-, -S- или -Si(R_2)-;

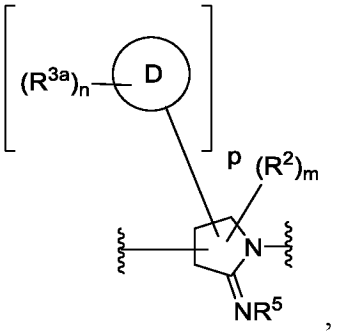
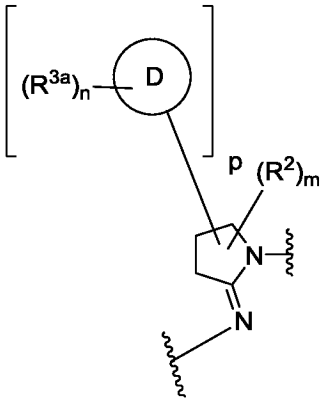
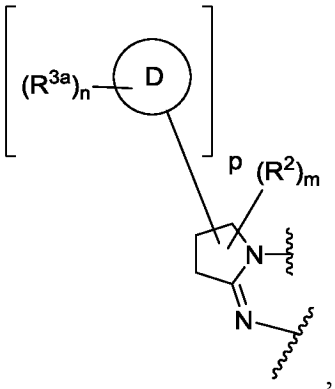
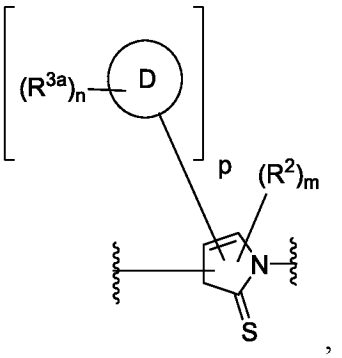
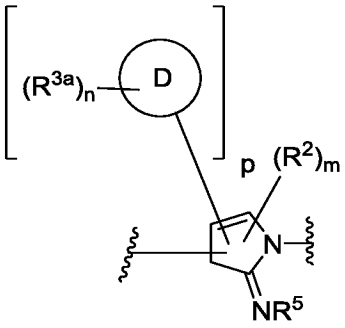
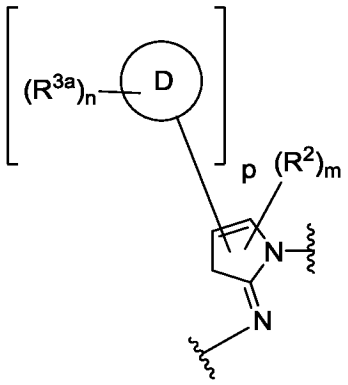
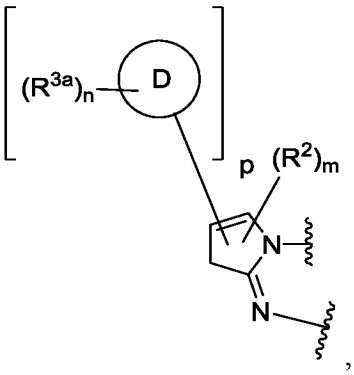
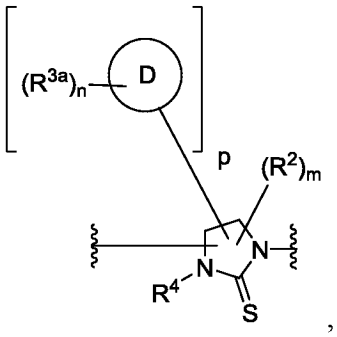
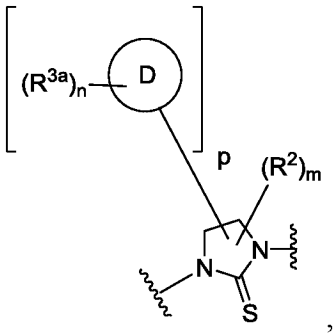
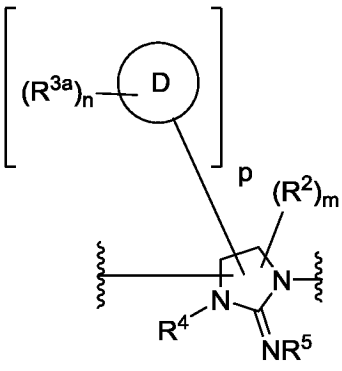
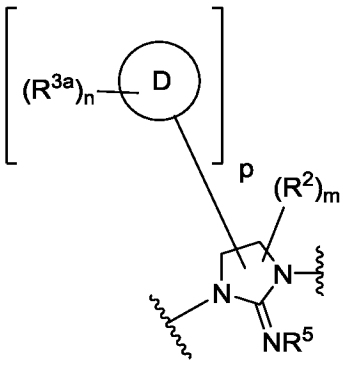
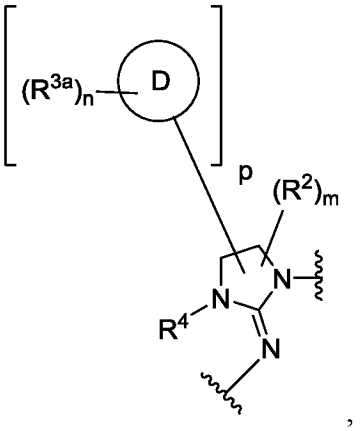
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -NR_2, -P(O)$(OR)_2$, -P(O)(NR_2)OR, -P(O)$(NR_2)_2$, -Si$(OH)_2$R, -Si(OH)$(R)_2$, -Si$(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

кольцо C представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из:



, ,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

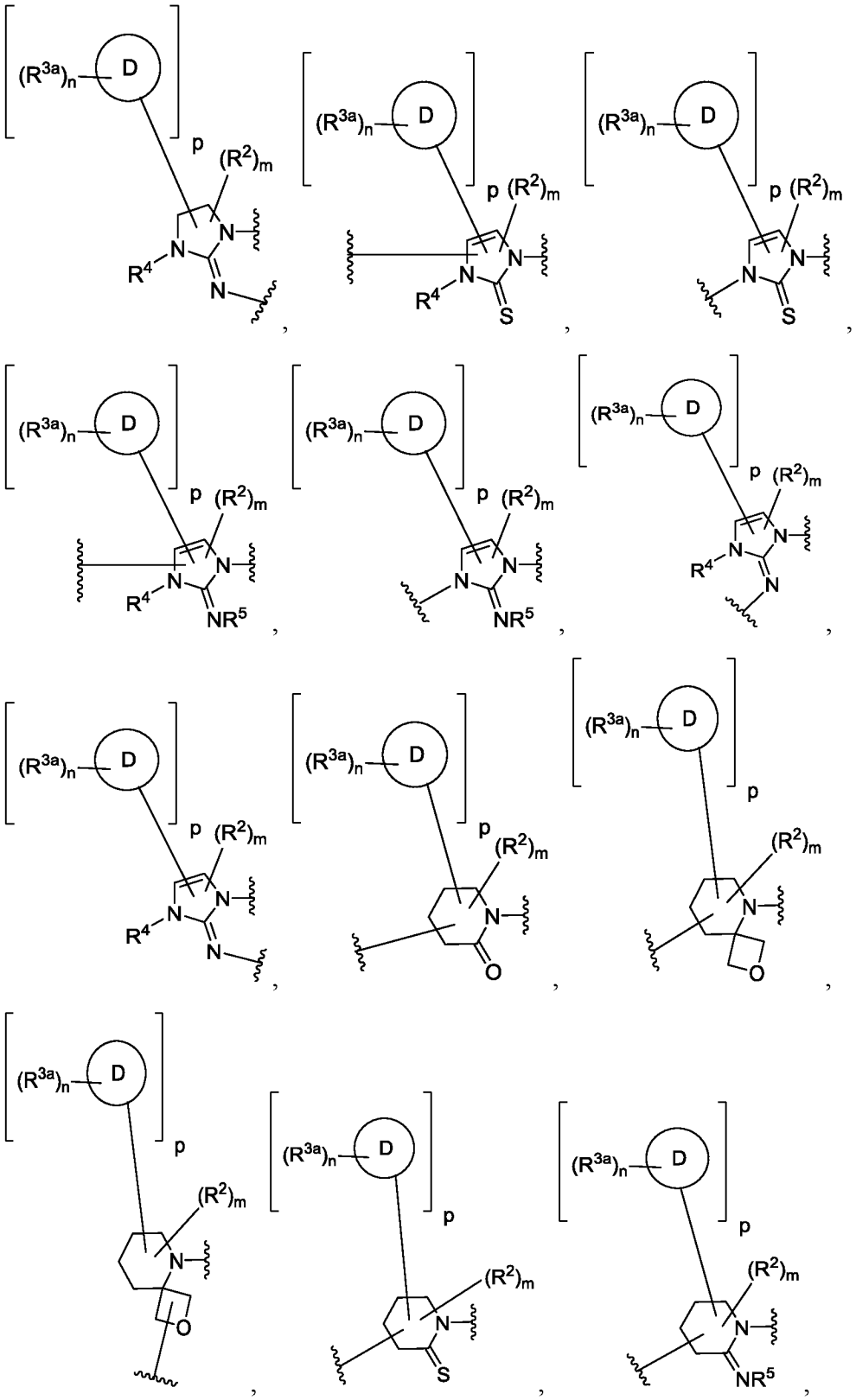
,

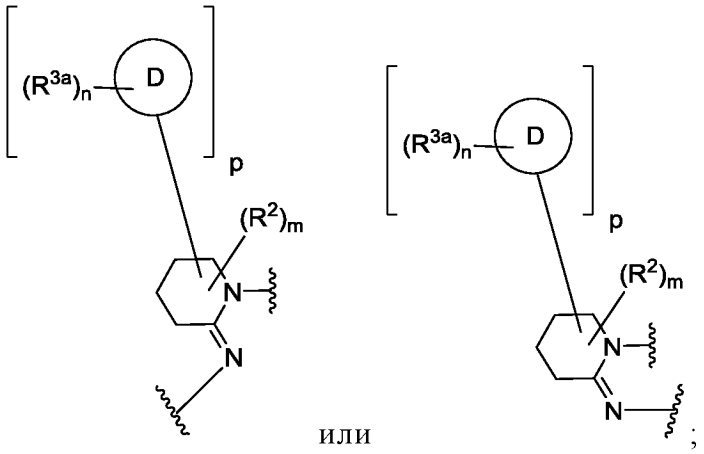
,

,

,

,





;

каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу или -CN;

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

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

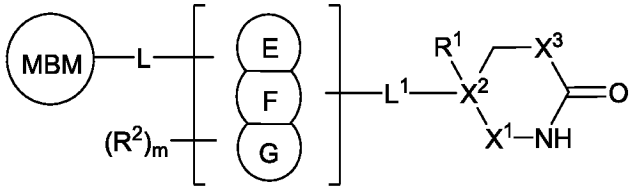
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0 или 1; и

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

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

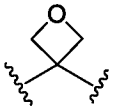
7. Соединение по п. 1, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-лигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы I-h:



I-h

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, -CH_2-, -$CHCF_3$-, -SO_2-, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -$P(O)NR_2$-, -C(O)-, -C(S)- или



;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу;

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

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

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

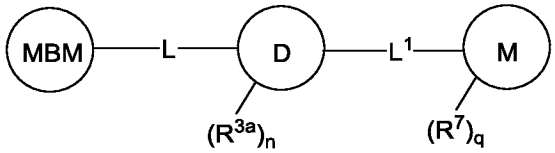
каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного

гетероциклильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, где каждое кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещены 1-2 оксогруппами;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-; и

m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

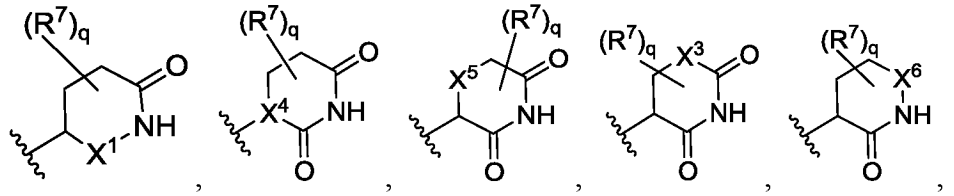
8. Соединение по п. 1, в котором LBM обозначает связывающий цереблон-E3-лигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы I-ii:



I-ii

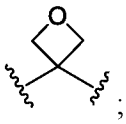
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

кольцо M выбрано из:



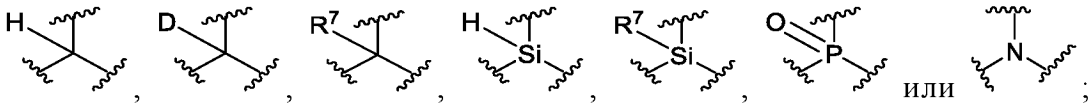
или ;

каждый X^1, X^6 и X^7 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, -CH_2-, -$CHCF_3$-, -SO_2-, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, -$P(O)NR_2$-, -C(O)-, -C(S)- или

 ;

каждый X^3 и X^5 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

X^4 обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из:

 ;

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

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

каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждый R^7 независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, -

$Si(OH)_2R$, $-SiR_3$, или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4-углеводородную группу; или

R^7 и X^1 или X^3, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7, присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

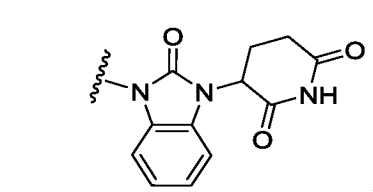
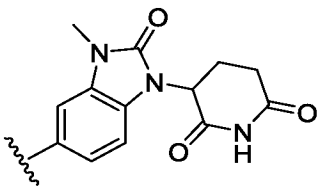
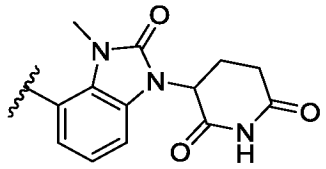
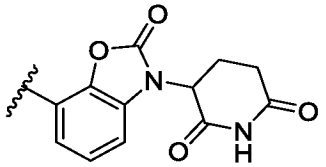
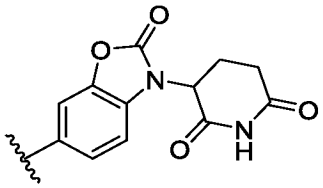
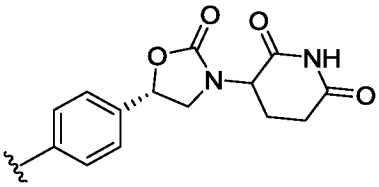
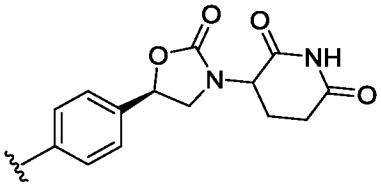
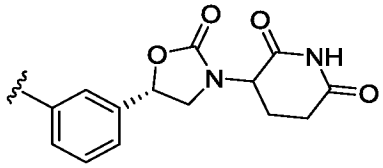
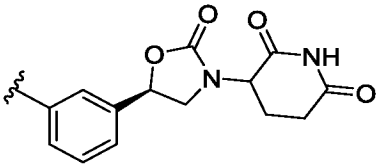
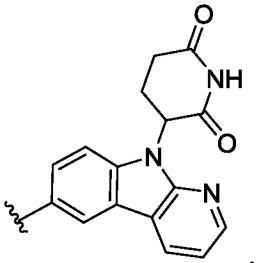
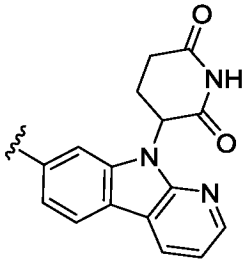
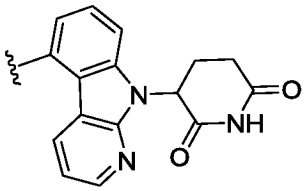
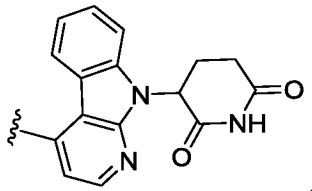
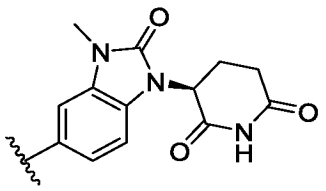
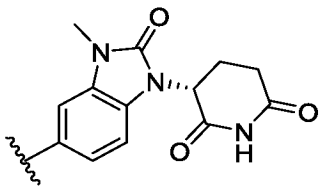
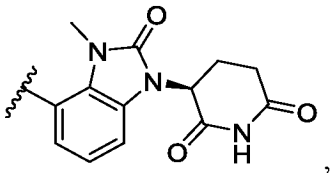
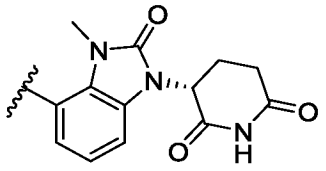
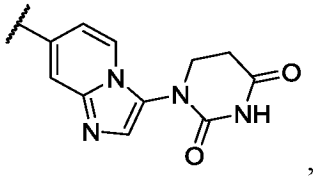
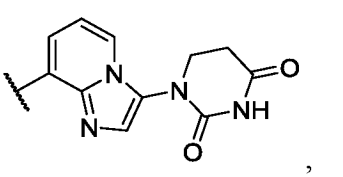
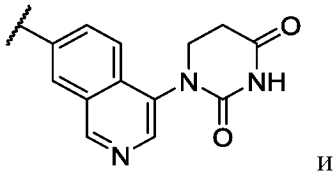
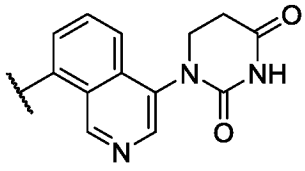
кольцо D выбрано из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранного из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CH(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- или -(C)=CH-;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

9. Соединение по любому из п.п. 3-8, в котором связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу фрагмент выбран из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

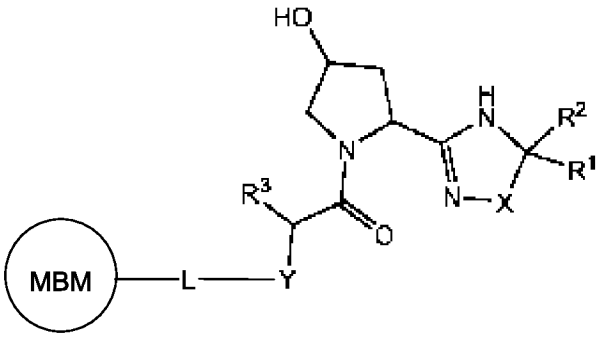
,

и

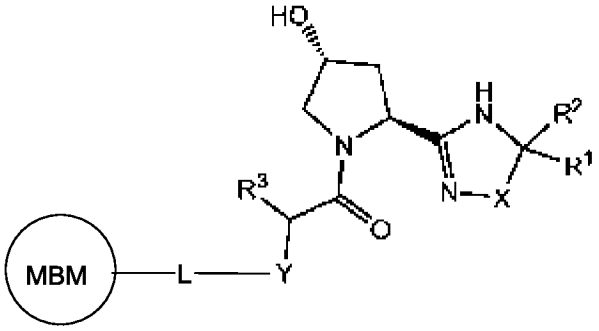
.

10. Соединение по п. 3, в котором LBM обозначает связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из следующих формул:

(i)



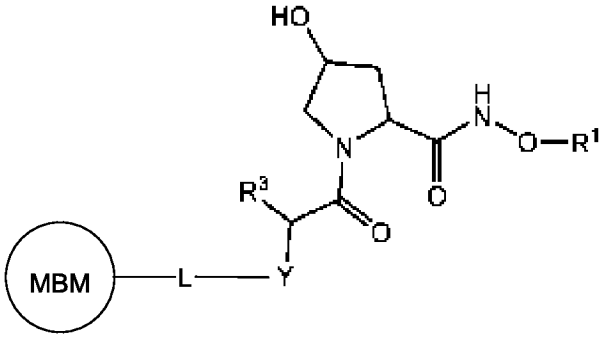
I-aa-1



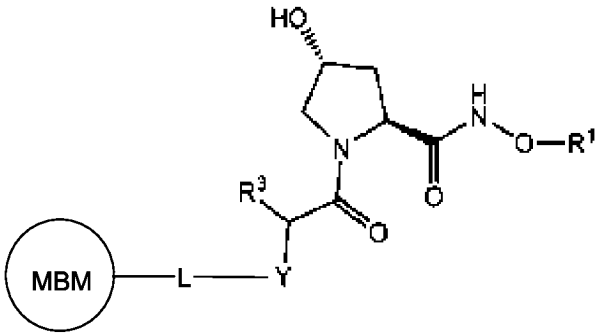
I-aa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой каждая переменная R^1, R^2, R^3, X и Y является такой, как определено и описано в WO2019/084026, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки; и

(ii)



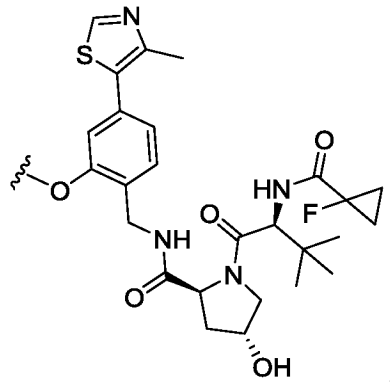
I-bb-1



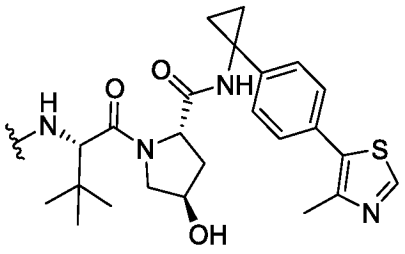
I-bb-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой каждая переменная R^1, R^3 и Y является такой, как определено и описано в WO2019/084030, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

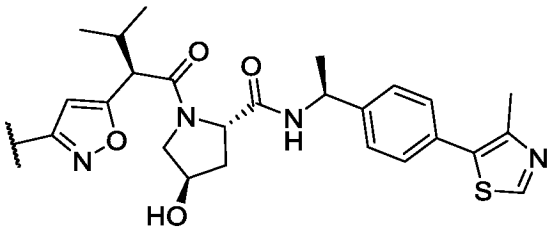
11. Соединение по п. 3 или п. 10, в котором связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент выбран из:



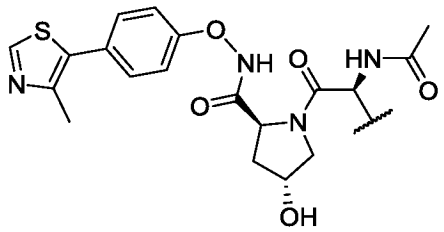
,



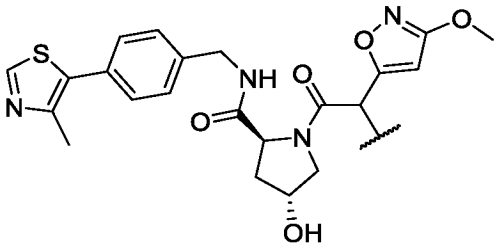
,



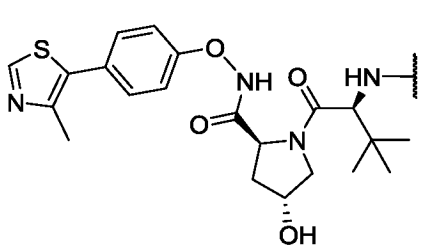
,



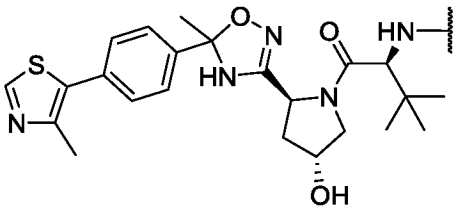
,



,

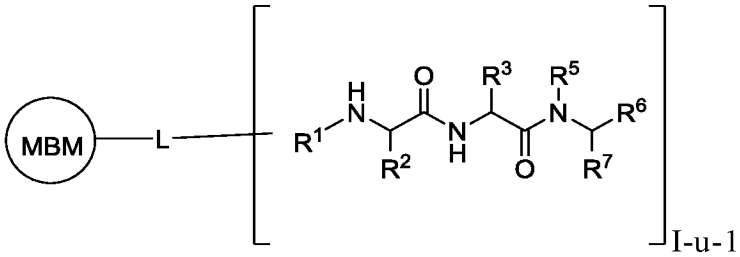


и

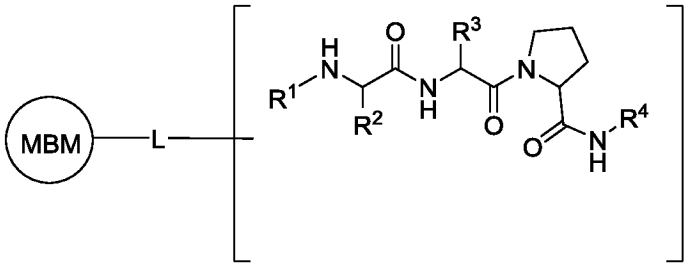


12. Соединение по п. 3, в котором LBM обозначает связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент, и указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из следующих формул:

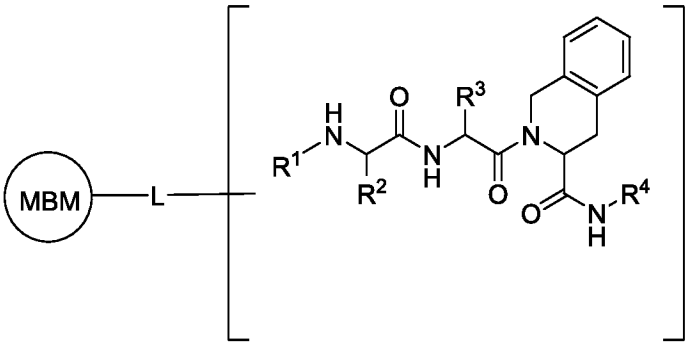
(i)



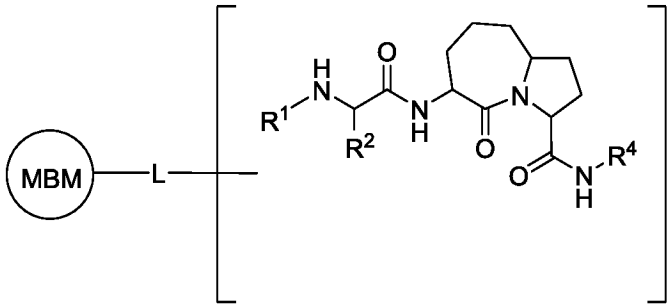
I-u-1



I-u-2



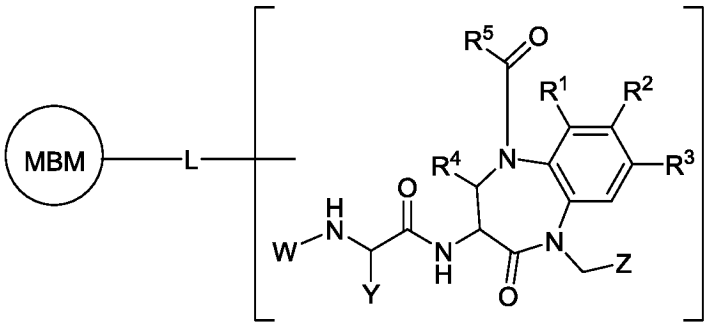
I-u-3



I-u-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой каждая переменная: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 является такой, как определено и описано в WO2017/011590 и US2007/037004; и

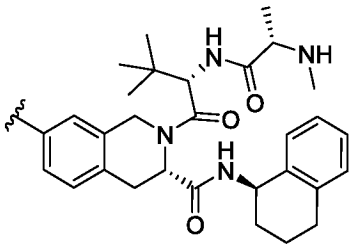
(ii)



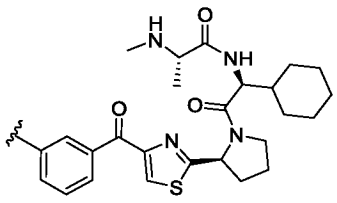
I-v

или его фармацевтически приемлемая соль, и в которой каждая переменная W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 является такой, как описано и определено в WO2014/044622, US2015/0225449. WO2015/071393 и US2016/0272596.

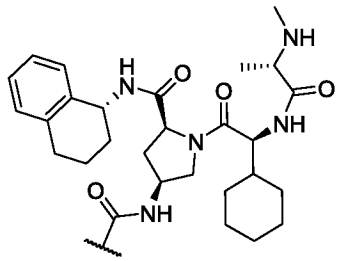
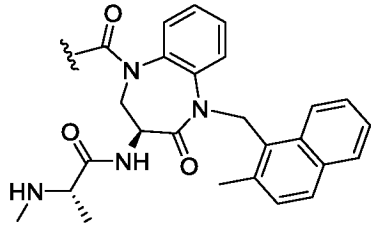
13. Соединение по п. 3 или п. 12, в котором связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент выбран из:



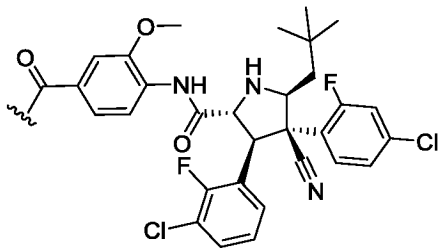
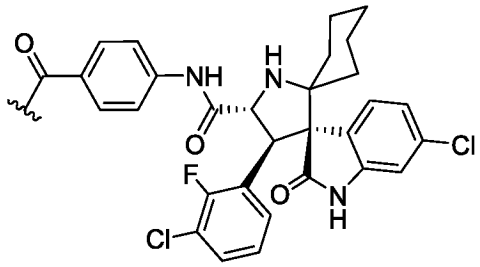
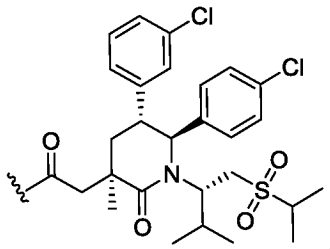
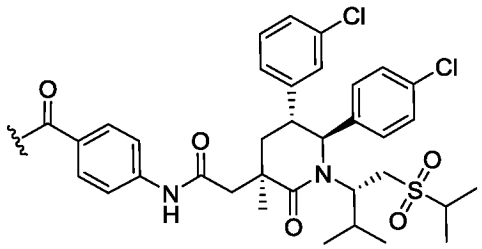
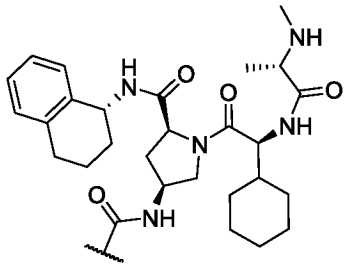
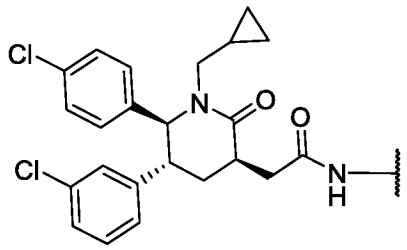
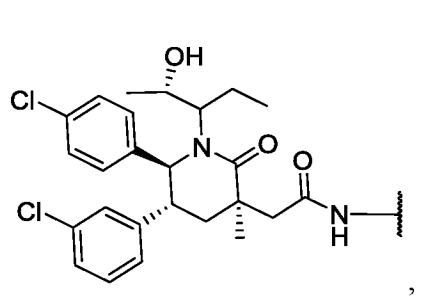
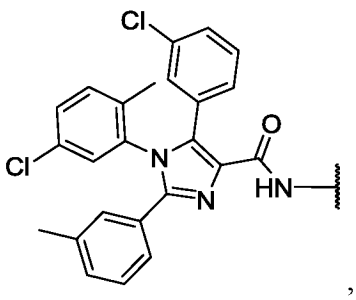
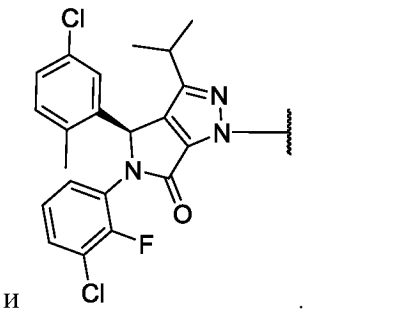
,



,

14. Соединение по п. 3, в котором связывающий MDM2-E3-убиквитинлигазу фрагмент выбран из:

15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из соединений указанных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 15 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, также содержащая дополнительное терапевтическое средство.

18. Способ разложения белка MDM2 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту или контактирование указанного биологического образца с соединением по любому из п.п. 1-15 или содержащей его фармацевтической композиции.

19. Способ лечения опосредуемого MDM2 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-15 или содержащей его фармацевтической композиции.

20. Способ по п. 19, также включающий введение дополнительного терапевтического средства.

21. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из п.п. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве, где пациент страдает раком, хроническим аутоиммунном нарушением, воспалительным патологическим состоянием, пролиферативным нарушением, сепсисом или вирусной инфекцией.

22. Способ по п. 21, где пациент страдает раком.

23. Способ по п. 22, где рак выбран из группы, включающей рак надпочечников, ацинарно-клеточную карциному, невриному слухового нерва,

акрально-пятнистую меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, аденома, аденоматоидная одонтогенная опухоль, аденосквамозная карцинома, неоплазия жировой ткани, адренокортикальная карцинома, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, связанная со СПИД лимфома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягких тканей, амелобластическая фиброма, анапластическая крупноклеточная лимфома, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиомиолипома, ангиосаркома, астроцитома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, В-клеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфома Беркитта, рак молочной железы, рак головного мозга, карцинома, карцинома *in situ*, карциносаркома, хрящевая опухоль, цементома, миелоидная саркома, хондрома, хордома, хориокарцинома, папиллома хориоидного сплетения, светлоклеточная карцинома почки, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дего, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, дисгерминома, эмбриональная карцинома, неоплазия эндокринных желез, эндодермальная опухоль, связанная с энтеропатией Т-клеточная лимфома, рак пищевода, эмбрион в эмбрионе, фиброма, фибросаркома, фолликулярная лимфома, фоликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврома, желудочно-кишечный рак, герминома, хориокарцинома матки, гигантоклеточная фибробластома, гигантоклеточная опухоль кости, глиальная опухоль, мультиформная глиобластома, глиома, глиоматоз головного мозга, глюкагонома, гонадобластома, гранулезоклеточная опухоль, гинандробластома, рак желчного пузыря, рак желудка, волосатоклеточный лейкоз, гемангиобластома, рак головы и шеи, гемангиоперицитома, гемобластоз, гептобластома, гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, инвазивная лобулярная карцинома, рак кишечника, рак почки, рак гортани,

злокачественное лентиго, летальная карцинома средней линии, лейкоз, опухоль из лейдиговских клеток, липосаркома, рак легких, лимфангиома, лимфангиосаркома, лимфоэпителиома, лимфома, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, MALT-лимфома (лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек), злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, злокачественная тритоновая опухоль, лимфома из клеток зоны мантии, В-клеточная лимфома краевой зоны, тучноклеточный лейкоз, медиастинальная герминома, медуллярная карцинома молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, меланома, менингиома, рак из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатическая уротелиальная карцинома, смешанная опухоль Мюллера, муцинозная опухоль, множественная миелома, неоплазия мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидная липосаркома, миксома, миксосаркома, носоглоточная карцинома, невринома, нейробластома, нейрофиброма, неврома, нодулярная меланома, рак глаза, олигоастроцитома, олигодендроглиома, онкоцитома, менингиома оболочки зрительного нерва, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, остеосаркома, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиома, пинеалобластома, пинеоцитома, питуицитома, аденома гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитома, полиэмбриома, лимфобластная лимфома из предшественник Т-клеток, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная выпотная лимфома, первичный рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксома брюшины, почечноклеточная карцинома, медуллярная карцинома почки, ретинобластома, рабдомиома, рабдомиосаркома, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркома, шванноматоз, семинома, опухоль из клеток Сертоли, гонадные стромальные опухоли зародышевых тяжей, перстневидно-клеточная карцинома, рак кожи, опухоли малых круглых синих клеток, мелкоклеточная карцинома, саркома мягкой ткани, соматостатинома, эпителиома мошонки, опухоль спинного мозга, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, плоскоклеточная карцинома, синовиальная саркома, болезнь Сезари, рак тонкой кишки, сквамозная карцинома, рак желудка, Т-клеточная лимфома, тестикулярный рак, текаклеточный рак щитовидной железы, переходно-

клеточная карцинома, рак гортани, рак мочевого протока, рак мочеполовой системы, уротелиальная карцинома, увеальная меланома, рак матки, веррукозная карцинома, глиома зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Вартина и опухоль Вильмса.

24. Способ по п. 23, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелолейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, недифференцированного лейкоза, NUT-карциномы средней линии, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легких (SCLC), нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

25. Способ по любому из п.п. 21-24, также включающий введение дополнительного терапевтического средства.

26. Применение соединения по любому из п.п. 1-15 для приготовления лекарственного средства для лечения опосредуемого с помощью MDM2 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента.

27. Применение по п. 26 также включающее дополнительное терапевтическое средство.

28. Применение по п. 26, где опосредуемым с помощью MDM2 нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак.

29. Применение по п. 28, где рак выбран из группы, включающей рак надпочечников, ацинарно-клеточная карцинома, невринома слухового нерва, акрально-пятнистая меланома, акроспирома, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, аденома, аденоматоидная одонтогенная опухоль, аденосквамозная карцинома, неоплазия жировой ткани, адренокортикальная карцинома, Т-клеточный

лейкоз/лимфома взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, связанная со СПИД лимфома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягких тканей, амелобластическая фиброма, анапластическая крупноклеточная лимфома, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиомиолипома, ангиосаркома, астроцитома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, В-клеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфома Беркитта, рак молочной железы, рак головного мозга, карцинома, карцинома *in situ*, карциносаркома, хрящевая опухоль, цементома, миелоидная саркома, хондрома, хордома, хориокарцинома, папиллома хориоидного сплетения, светлоклеточная карцинома почки, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дего, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, дисгерминома, эмбриональная карцинома, неоплазия эндокринных желез, эндодермальная опухоль, связанная с энтеропатией Т-клеточная лимфома, рак пищевода, эмбрион в эмбрионе, фиброма, фибросаркома, фолликулярная лимфома, фоликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврома, желудочно-кишечный рак, герминома, хориокарцинома матки, гигантоклеточная фибробластома, гигантоклеточная опухоль кости, глиальная опухоль, мультиформная глиобластома, глиома, глиоматоз головного мозга, глюкагонома, гонадобластома, гранулезоклеточная опухоль, гинандробластома, рак желчного пузыря, рак желудка, волосатоклеточный лейкоз, гемангиобластома, рак головы и шеи, гемангиоперицитома, гемобластоз, гептобластома, гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, инвазивная лобулярная карцинома, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, летальная карцинома средней линии, лейкоз, опухоль из лейдиговских клеток, липосаркома, рак легких, лимфангиома, лимфангиосаркома, лимфоэпителиома, лимфома, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, MALT-лимфома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная опухоль оболочек периферических

нервов, злокачественная тритоновая опухоль, лимфома из клеток зоны мантии, В-клеточная лимфома краевой зоны, тучноклеточный лейкоз, медиастинальная герминома, медуллярная карцинома молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, меланома, менингиома, рак из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатическая уротелиальная карцинома, смешанная опухоль Мюллера, муцинозная опухоль, множественная миелома, неоплазия мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидная липосаркома, миксома, миксосаркома, носоглоточная карцинома, невринома, нейробластома, нейрофиброма, неврома, нодулярная меланома, рак глаза, олигоастроцитома, олигодендроглиома, онкоцитома, менингиома оболочки зрительного нерва, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, остеосаркома, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиома, пинеалобластома, пинеоцитома, питуицитома, аденома гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитома, полиэмбриома, лимфобластная лимфома из предшественник Т-клеток, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная выпотная лимфома, первичный рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксома брюшины, почечноклеточная карцинома, медуллярная карцинома почки, ретинобластома, рабдомиома, рабдомиосаркома, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркома, шванноматоз, семинома, опухоль из клеток Сертоли, гонадные стромальные опухоли зародышевых тяжей, перстневидно-клеточная карцинома, рак кожи, опухоли малых круглых синих клеток, мелкоклеточная карцинома, саркома мягкой ткани, соматостатинома, эпителиома мошонки, опухоль спинного мозга, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, плоскоклеточная карцинома, синовиальная саркома, болезнь Сезари, рак тонкой кишки, сквамозная карцинома, рак желудка, Т-клеточная лимфома, тестикулярный рак, текаклеточный рак щитовидной железы, переходно-клеточная карцинома, рак гортани, рак мочевого протока, рак мочеполовой системы, уротелиальная карцинома, увеальная меланома, рак матки, веррукозная карцинома, глиома зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Вартина и опухоль Вильмса.

30. Применение по п. 29, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелолейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, недифференцированного лейкоза, NUT-карциномы средней линии, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легких (SCLC), нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.