

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292692** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.28

(22) Дата подачи заявки
2021.03.19

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

**(54) СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИНДАЗОЛА И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

(31) **62/992,952**

(32) **2020.03.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/023183**

(87) **WO 2021/194879 2021.09.30**

(71) Заявитель:
АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Араухо Эрика, Спаркс Стивен М.,
Берлин Майкл, Чжан Вэй, Ван Цзин
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны бифункциональные соединения, которые находят применение в качестве модуляторов богатой лейцином повторной киназы 2 (LRRK2). В частности, гетеробифункциональные соединения по данному изобретению содержат на одном конце фрагмент, который связывается с убиквитинлигазой E3 cereblona, а на другом конце фрагмент, который связывает LRRK2, так что белок-мишень находится в непосредственной близости от убиквитинлигазы для осуществления деградации (и ингибирования) белка-мишени. Гетеробифункциональные соединения по данному изобретению проявляют широкий спектр фармакологической активности, связанной с деградацией/ингибированием белка-мишени. Заболевания или нарушения, возникающие в результате aberrантной регуляции белка-мишени, лечат или предотвращают с помощью соединений и композиций по данному изобретению.

A1

202292692

202292692

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575815EA/071

СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИНДАЗОЛА И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данном раскрытии испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки США № 62/992,952, поданной 21 марта 2020 г., под названием «СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИНДАЗОЛА И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ», которая полностью включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0002] Все процитированные ссылки полностью включены в данный документ посредством ссылки, включая заявку на патент США с серийным номером 14/686,640, поданную 14 апреля 2015 г. и опубликованную как публикация заявки на патент США № 2015/0291562; и заявку на патент США с серийным номером 14/792414, поданную 6 июля 2015 г. и опубликованную как публикация заявки на патент США № 2016/0058872; и заявку на патент США с серийным номером 15/953108, поданную 13 апреля 2018 г. и опубликованную как публикация заявки на патент США № 2018/0228907; и публикацию заявки на патент США № 2016/0009689 A1, поданную 2 сентября 2015 г.; и публикацию заявки на патент США № 2016/0200722 A1, поданную 18 февраля 2016 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к гетеробифункциональным соединениям, содержащим фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и соответствующие способы применения. Бифункциональные соединения полезны в качестве модуляторов направленного убиквитинирования богатой лейцином повторяющейся киназы 2 (LRRK2), которая затем расщепляется и/или ингибируется.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Большинство низкомолекулярных лекарственных препаратов связываются с ферментами или рецепторами в узких и четко очерченных карманах. С другой стороны, белок-белковые взаимодействия, как известно, трудно нацелить с помощью небольших молекул из-за их больших контактных поверхностей и задействованных неглубоких канавок или плоских интерфейсов. Убиквитинлигазы E3 (сотни которых известны у людей) придают субстратную специфичность для убиквитинирования и, следовательно, являются более привлекательными терапевтическими мишенями, чем обычные ингибиторы протеасом, из-за их специфичности к определенным белковым субстратам. Разработка лигандов лигаз E3 оказалась сложной задачей, отчасти из-за того, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Однако недавние разработки предоставили специфические лиганды, которые связываются с этими лигазами. Например, после открытия нутлинов, первых низкомолекулярных ингибиторов лигазы E3, сообщалось о дополнительных соединениях, нацеленных на лигазы E3.

[0004] Цереблон представляет собой белок, который у человека кодируется геном CRBN. Ортологи CRBN высоко консервативны от растений до человека, что подчеркивает их физиологическую важность. Цереблон образует комплекс убиквитинлигазы E3 с поврежденным ДНК-связывающим белком 1 (DDB1), куллином-4A (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Этот комплекс убиквитинирует ряд других белков. Благодаря механизму, который до конца не выяснен, убиквитинирование белков-мишеней цереблоном приводит к повышению уровней фактора роста фибробластов 8 (FGF8) и фактора роста фибробластов 10 (FGF10). FGF8, в свою очередь, регулирует ряд процессов развития, таких как формирование конечностей и слуховых пузырьков. Конечным результатом является то, что этот комплекс убиквитинлигазы важен для роста конечностей у эмбрионов. В отсутствие цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающий повреждения ДНК.

[0005] Бифункциональные соединения, такие как соединения, описанные в публикациях патентных заявок США 2015/0291562 и 2014/0356322 (включенных в данный документ в качестве ссылки), функционируют для привлечения эндогенных белков к убиквитинлигазе E3 для убиквитинирования и последующей деградации по пути протеасомной деградации. В частности, в упомянутых выше публикациях описываются бифункциональные или направленные на протеолиз химерные (PROTAC[®]) соединения-расщепители белка, которые находят применение в качестве модуляторов направленного убиквитинирования различных полипептидов и белков, которые затем расщепляются и/или ингибируются бифункциональными соединениями. .

[0006] Богатая лейцином повторная киназа 2 (LRRK2) является членом семейства лейцин-богатых повторных киназ и представляет собой большой многодоменный белок с N-концевым доменом броненосца, областью анкрийных повторов, доменом с богатыми лейцином повторами (LRR), tandemным доменом ГТФазы типа Roco, доменом киназы, содержащим DFG-подобный мотив, и C-концевым доменом WD40. Белок LRRK2 состоит из 2527 аминокислот и имеет молекулярную массу 280 кДа. Каталитическая активность LRRK2 связана с доменом киназы и ГТФазы, а LRRK2 представляет собой гетеродимер в своей активной форме (Greggio E, et al.: Ассоциированная с болезнью Паркинсона богатая лейцином повторная киназа 2 (LRRK2) представляет собой димер, который подвергается внутримолекулярному автофосфорилированию. *J Biol Chem* 2008, 283:16906-16914). Связывание GTP необходимо для активности киназы, и было показано, что мутации, которые предотвращают связывание GTP, снижают активность киназы LRRK2 (Ito G, et al.: Связывание GTP необходимо для активности протеинкиназы LRRK2, генетического продукта, вызывающего семейную болезнь Паркинсона. *Biochemistry* 2007, 46:1380-1388). Единственным подтвержденным физиологическим субстратом (кроме самой LRRK2) является подмножество низкомолекулярных G-белков, включая Rab8a и Rab10, которые участвуют в регуляции транспорта везикул и функции эндосом, а также транспорта в сетях цитоскелета (Steger M, et al.: Фосфопротеомика показывает, что киназа болезни Паркинсона LRRK2 регулирует подмножество Rab GTPases. *Elife* 2016, 5. e12813). Уровни

экспрессии LRRK2 самые высокие в иммунных клетках (нейтрофилах, моноцитах и В-клетках), легких и почках, с более низкими уровнями в головном мозге, где он экспрессируется в дофаминергических нейронах черной субстанции (West AB, et al. Дифференциальная экспрессия LRRK2). в коре, стриатуме и черной субстанции у трансгенных и нетрансгенных грызунов. *J Comp Neurol* 2014, 522:2465-2480).

[0007] Существует несколько доминирующих патогенных и охарактеризованных мутаций с усилением функции LRRK2, расположенных либо в доменах Roco (N1437H, R1441G/C/H, Y1699C), влияющих на гидролиз GTP, либо в киназном домене (G2019S и I2020T). G2019S является наиболее распространенной мутацией LRRK2, связанной с болезнью Паркинсона (БП), которая представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся тремором покоя, ригидностью, снижением подвижности (брадикинезией) и постуральной нестабильностью. Гистологические признаки БП включают нейродегенерацию дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, а также внутриклеточные включения, называемые тельцами Леви, и нейриты, состоящие из агрегированной формы белка альфа-синуклеина. G2019S связан с 1-2% всех пациентов с БП и вызывает увеличение активности киназы в 2 раза *in vitro* (West AB, et al.: Связанные с болезнью Паркинсона мутации в богатой лейцином повторной киназы 2 увеличивают активность киназы. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102: 16842-16847), а аутофосфорилирование по Ser1292 увеличивается в 4 раза (Sheng Z, et al.: Аутофосфорилирование Ser1292 является индикатором активности киназы LRRK2 и способствует клеточным эффектам мутаций БП. *Sci Transl Med* 2012, 4:164ra161). Мутации G2019S и I2020T лежат в пределах мотива DFG (DYGI в случае LRRK2), общего для всех киназ, который контролирует каталитическую активность. Считается, что эти мутации нарушают неактивную конформацию и, таким образом, повышают каталитическую активность (Schmidt SH, et al.: Механизм динамического переключения, который приводит к активации LRRK2, встроен в мотив DFGpsi в киназном домене. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019, 116:14979-14988). Некоторые из вышеперечисленных мутаций, связанных с болезнью Паркинсона (R1441C/G, Y1699C и I2020T), подавляют фосфорилирование LRRK2 по Ser910 и Ser935, что, в свою очередь, снижает ассоциацию LRRK2 с белками 14-3-3, которые, как считается, представляют собой неактивную форму LRRK2. (Nichols J, et al.: связывание 14-3-3 с LRRK2 нарушается множественными мутациями, связанными с болезнью Паркинсона, и регулирует цитоплазматическую локализацию, *Biochem J* 2010, 430:393-404).

[0008] Кроме того, LRRK2 связан с аутосомно-доминантной наследственной болезнью Паркинсона посредством мутации в области 12 хромосомы, называемой PARK8, которая связана с геном LRRK2 (Funayama M, et al.: Новый локус болезни Паркинсона (PARK8) картируется на хромосоме 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002, 51:296-301; Zimprich A, et al.: Мутации в LRRK2 вызывают аутосомно-доминантный паркинсонизм с плеоморфной патологией. *Neuron* 2004, 44:601-607; Paisan-Ruiz C, et al.: Клонирование

гена, содержащего мутации, вызывающие болезнь Паркинсона, связанную с PARK8. *Neuron* 2004, 44:595-600). LRRK2 был впервые описан как имеющий связь с аутосомно-доминантной наследственной болезнью Паркинсона в 1978 году, где он был прослежен до семьи в Японии (Nukada H, et al.: [Большая семья возбудителей паралича (перевод автора)]. *Rinsho Shinkeigaku* 1978, 18:627-634). Наиболее распространенная патогенная мутация LRRK2 (G2019S) встречается в 4-8% семейных и 1-3% спорадических случаев БП. Кроме того, мутация G2019S распространена среди пациентов с болезнью Паркинсона избранного происхождения: 30-40% североафриканских берберов и 14% пациентов-евреев имеют мутацию.

[0009] Было предложено, чтобы ингибиторы киназы LRRK2 обладали потенциалом для лечения БП, вызванной мутацией, при которой наблюдается увеличение активности LRRK2, такой как G2019S, и идиопатической БП, при которой активность LRRK2 повышена (Chen J, et al.: Обогащенная лейцином повторная киназа 2 при болезни Паркинсона: обновление от патогенеза до потенциальной терапевтической мишени. *Eur Neurol* 2018, 79:256-265; Alessi DR, et al.: Киназа LRRK2 при болезни Паркинсона. *Science* 2018, 360:36-37; Di Maio R, et al.: Активация LRRK2 при идиопатической болезни Паркинсона, *Sci Transl Med* 2018, 10). Несколько терапевтических средств развиваются в клинике, в том числе ингибиторы киназы LRRK2, которые будут непосредственно влиять на фосфорилирование нижестоящих мишеней, и олигонуклеотиды (ASO), непосредственно вводимые в ЦНС для блокирования трансляции белка LRRK2, тем самым снижая уровни белка LRRK2.

[0010] Тельца Леви являются основным гистологическим признаком БП. Тельца Леви состоят в основном из агрегатов альфа-синуклеина, и мутации в альфа-синуклеине, которые увеличивают эту агрегацию, также увеличивают риск развития болезни Паркинсона (Meade RM, et al.: Структура альфа-синуклеина и болезнь Паркинсона - уроки и новые принципы *Mol Neurodegener* 2019, 14. 29-29). Истощение LRRK2 с помощью ASO (Zhao HT, et al.: Антисмысловые олигонуклеотиды LRRK2 улучшают образование включений α -синуклеина в мышечной модели болезни Паркинсона. Молекулярная терапия. *Nucleic acids* 2017, 8:508-519) и делеция LRRK2 на геномном уровне снижают опосредованную альфа-синуклеином патологию на мышечных моделях БП (Lin X, et al.: Лейцин-богатая повторная киназа 2 регулирует прогрессирование невропатологии, вызванной мутантным альфа-синуклеином, связанным с болезнью Паркинсона. *Neuron* 2009, 64:807-827). Мутации, повышающие активность LRRK2, такие как G2019S, увеличивают агрегацию альфа-синуклеина в нейронах и мышечных моделях БП. Это увеличение было отменено ингибиторами киназы LRRK2 (Volpicelli-Daley LA, et al.: Экспрессия G2019S-LRRK2 увеличивает секвестрацию α -синуклеина во включения в нейронах. *J Neurosci.* 2016 Jul 13; 36(28):7415-27. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3642-15.2016). Имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что мутантная форма LRRK2 G2019S устойчива к ингибированию ингибиторами киназ в ЦНС, потенциально снижая их снижая их модифицирующий эффект на заболевание (Kelly K, et al. Мутация G2019S в

LRRK2 обеспечивает устойчивость к ингибированию киназы. *Exp Neurol*. 2018 Nov; 309:1-13). Несмотря на то, что в большинстве случаев БП также обнаруживаются тельца Леви при патологоанатомическом исследовании, тельца Леви не присутствуют в большом количестве случаев БП, связанных с мутацией LRRK2 G2019S (Kalia LV, et al.: Клинические корреляции с патологией телец Леви при болезни Паркинсона, связанной с LRRK2. *JAMA neurol* 2015, 72:100-105). Помимо того, что тельца Леви являются общим признаком БП, патология тау-белка также является основной особенностью носителей мутации LRRK2 при вскрытии (Henderson MX, et al.: Тау-белок при болезни Альцгеймера является заметной патологией при болезни Паркинсона LRRK2. *Acta Neuropathol Commun* 2019, 7. 183-183). В одном исследовании тау-патология наблюдалась у 100% носителей мутации LRRK2, тем самым выдвигая на первый план LRRK2 как важную мишень, связывающую БП с патологией тау в контексте БП, даже несмотря на то, что генетическая причинно-следственная связь между LRRK2 и первичными таупатиями, такими как надъядерный паралич (ПНП) или кортикобазальная дегенерация (КБД), была не столь сильной. (Ross OA, et al. (2006) Замена Lrrk2 R1441 и прогрессирующий надъядерный паралич. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32(1):23-25; Sanchez-Contreras M, et al. (2017) Изучение вариаций LRRK2 при таупатии: прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация *Mov Disord* 32(1):115-123). Недавно сообщалось о распространенной вариации в локусе LRRK2 как генетической детерминанте выживаемости при ПНП (Jabbari E, et al., Общая вариация в локусе LRRK2 связана с выживаемостью при прогрессирующем надъядерном параличе первичной таупатии. *bioRxiv* 2020.02.04.932335; doi : <https://doi.org/10.1101/2020.02.04.932335>). Сообщалось, что повышенная экспрессия LRRK2 в PSP с помощью анализа локусов экспрессии количественных признаков (eQTL) может привести к реактивному провоспалительному состоянию, индуцированному микроглией, которое приводит к продолжающемуся накоплению неправильно свернутого тау-белка и клиническому прогрессированию заболевания. Функциональные варианты LRRK2 также связаны с болезнью Крона и воспалительными реакциями при проказе 1 типа (Hui KY, et al. Функциональные варианты гена LRRK2 оказывают общее влияние на риск развития болезни Крона и болезни Паркинсона. *Sci Transl Med*. 2018 Jan 10;10(423). pii: eaai7795. doi: 10.1126/scitranslmed.aai7795; Fava et al. Плейотропные эффекты Паркина и LRRK2 при реакциях проказы 1 типа и болезни Паркинсона. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 30;116(31):15616-15624. doi: 10.1073/pnas.1901805116. Epub 2019 Jul 15).

[0011] LRRK2 в высокой степени экспрессируется в иммунной системе в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, а также в микроглии головного мозга и является модулятором внутренней регуляции активации микроглии и процессов лизосомальной деградации (Ma et al Генетические сопутствующие заболевания при болезни Паркинсона *Hum Mol Genet*. 2014 Feb 1;23(3):831-41. doi: 10.1093/hmg/ddt465. Epub 2013, 20 сентября, обзор который был опубликован Schapansky et al. Сложные взаимоотношения между микроглией, альфа-синуклеином и LRRK2 при болезни Паркинсона. *Neuroscience*. 2015

Aug 27;302:74-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.049. Epub 2014 Oct 2). Продолжительная активация этих иммунных клеток посредством патологических процессов БП или мутаций в LRRK2 может усилить нейровоспаление и привести к большему риску развития БП и/или патологии тау-белка. Лечение анти-ФНО агентами снижает риск развития БП на 78% у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (Peter I, et al.: Терапия против фактора некроза опухоли и заболеваемость болезнью Паркинсона среди пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. JAMA Neurol 2018), тем самым демонстрируя тесную связь между воспалением и болезнью Паркинсона. Помимо БП, LRRK2 связывают с другими заболеваниями, такими как рак, проказа и болезнь Крона (Lewis PA, Manzoni C LRRK2 и болезни человека: сложный вопрос или вопрос комплексов? (2012). Sci Signal. 5(207), ре2).

[0012] В данной области техники существует постоянная потребность в эффективных методах лечения заболеваний и нарушений, связанных с LRRK2, например, идиопатической БП, БП, связанной с мутацией LRRK2 (например, БП, связанной с одной или несколькими мутациями, активирующими LRRK2), первичных тауопатий (например, надъядерного паралича (ПНП) или кортико-базальная дегенерация (CBD)), деменции с тельцами Леви, болезни Крона, проказы (например, проказа с воспалительными реакциями типа 1) и/или нейровоспаления.

Сущность изобретения

[0013] В данном раскрытии описаны гетеробифункциональные соединения, которые функционируют для рекрутирования богатой лейцином повторяющейся киназы 2 (LRRK2) в убиквитинлигазу E3 для направленного убиквитинирования и последующей протеасомной деградации, а также способы их получения и применения. Кроме того, в описании представлены способы применения эффективного количества соединения по данному раскрытию для лечения или облегчения болезненного состояния, такого как заболевание или расстройство, связанного с LRRK2, например, накопление или повышенная активность белка LRRK2 или мутантного белка LRRK2 или белка LRRK2 с неправильной укладкой, или агрегация или накопление альфа-синуклеина, или агрегация или накопление тау-белка, или идиопатическая болезнь Паркинсона, или болезнь Паркинсона, связанная с мутацией LRRK2 (например, болезнь Паркинсона, связанная с одной или несколькими мутациями, активирующими LRRK2), или первичная таупатия (например, надъядерный паралич (ПНП) или кортикобазальная дегенерация (КБД)), или деменция с тельцами Леви, или болезнь Крона, или проказа (например, проказа с воспалительными реакциями типа 1), или нейровоспаление.

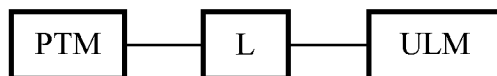
[0014] Таким образом, в одном из аспектов данного раскрытия предложены гетеробифункциональные соединения, которые содержат фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 (т.е. лиганд для убиквитинлигазы E3 (группа «ULM»)), и фрагмент, который связывает LRRK2 или мутантную его версию (т.е. фрагмент, нацеленный на белок, или группа «PTM», то есть лиганд, нацеленный на LRRK2, или группа «LTM»), так что белок LRRK2, таким образом, помещается в непосредственной близости от

убиквитинлигазы для осуществления убиквитинирования и последующей деградации (и/или ингибирования) белка LRRK2. В предпочтительном варианте осуществления ULM (группа, связывающая убиквитинлигазу) представляет собой группу, связывающую цереблон убиквитинлигазу E3 (CLM). Например, структуру бифункционального соединения можно изобразить следующим образом:



[0015] Соответствующие положения фрагментов PTM и ULM (например, CLM), а также их количество, как показано в данном документе, приведены только в качестве примера и никоим образом не предназначены для ограничения соединений. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, описанные в данном документе бифункциональные соединения могут быть синтезированы таким образом, что количество и положение соответствующих функциональных фрагментов можно варьировать по желанию.

[0016] В определенных вариантах осуществления бифункциональное соединение дополнительно содержит химический линкер («L»). В этом примере структура бифункционального соединения может быть изображена как:



где PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на LRRK2 (LTM); L представляет собой линкер (например, связь или химическую связывающую группу), соединяющий PTM и ULM; и ULM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон убиквитинлигазу E3 (CLM).

[0017] Например, структуру бифункционального соединения можно изобразить следующим образом:



где: PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на LRRK2 (LTM); «L» представляет собой линкер (например, связь или химическую связывающую группу), соединяющий PTM и CLM; и CLM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон убиквитинлигазу E3, который связывается с цереблоном.

[0018] В определенных вариантах осуществления соединения, как описано в данном документе, содержат несколько независимо выбранных ULM, несколько PTM, несколько химических линкеров или их комбинацию.

[0019] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, PTM представляет собой малую молекулу, которая связывает LRRK2 или его

мутант. В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, РТМ представляет собой малую молекулу, которая связывает LRRK2. В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, РТМ представляет собой малую молекулу, которая связывает как белок дикого типа LRRK2, так и мутант LRRK2, такой как мутант LRRK2, включающий одну или несколько мутаций, выбранных из G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H и Y1699C. В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, РТМ представляет собой малую молекулу, которая связывает как белок LRRK2 дикого типа, так и мутант LRRK2, такой как, помимо прочего, G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H, Y1699C, или их комбинацию. В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, малая молекула связывается с LRRK2, как описано в данном документе.

[0020] В варианте осуществления CLM содержит химическую группу, полученную из имида, тиимида, амида или тииоамида. В конкретном варианте осуществления химическая группа представляет собой фталимидогруппу или ее аналог или производное. В определенном варианте осуществления CLM выбирают из талидомида, леналидомида, помалидомида, их аналогов, их изостеров и их производных. Другие предполагаемые CLM описаны в публикации заявки на патент США № 2015/0291562, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[0021] В определенных вариантах осуществления «L» представляет собой связь. В дополнительных вариантах осуществления линкер «L» представляет собой соединитель с линейным числом неводородных атомов в диапазоне от 1 до 20. Соединитель «L» может содержать, помимо прочего, одну или несколько функциональных групп, таких как эфир, амид, алкан, алкен, алкин, кетон, гидроксил, карбоновая кислота, тиоэфир, сульфоксид и сульфон. Линкер может содержать ароматические, гетероароматические, циклические, бициклические или трициклические фрагменты. Замещение галогеном, таким как Cl, F, Br и I, может быть включено в линкер. В случае замещения фтором могут быть включены один или несколько атомов фтора.

[0022] В определенных вариантах осуществления CLM является производным пиперидин-2,6-диона, где пиперидин-2,6-дион может быть замещен в положении 3, а замещение 3 может быть бициклическим гетероароматическим соединением со связью в виде C-N связь или C-Cсвязь. Примерами CLM могут быть, но не ограничиваясь ими, помалидомид, леналидомид и талидомид и их аналоги.

[0023] В дополнительном аспекте в описании представлены терапевтические способы, включающие введение эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемого носителя. Терапевтические композиции могут быть использованы для запуска целенаправленной деградации LRRK2 или его мутантной версии и/или ингибирования LRRK2 или его мутантной версии у пациента или субъекта, например, у животного, такого как человек, и могут применяться для лечения или облегчения одного или нескольких болезненных

состояний, состояний или симптомов, причинно связанных с LRRK2 или его мутантной версией, при этом лечение достигается путем деградации или ингибирования белка LRRK2 или его мутантной версии, или контроля или снижения уровней белка LRRK2 или уровней белка его мутантной версии у пациента или субъекта. В определенных вариантах осуществления терапевтические композиции, описанные в данном документе, можно использовать для осуществления деградации LRRK2 или его мутантной формы для лечения или облегчения заболевания, такого как, например, накопление или повышенная активность LRRK2, агрегация или накопление альфа-синуклеина, агрегация или накопление тау-белка, идиопатическая болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона, связанная с мутацией LRRK2 (например, болезнь Паркинсона, связанная с одной или несколькими активирующими мутациями LRRK2), первичные таупатии (например, надъядерный паралич (ПНП) или кортико-базальная дегенерация (КБД)), деменция с тельцами Леви, болезнь Крона, проказа (например, проказа с воспалительными реакциями 1-го типа) и/или нейровоспаление.

[0024] В еще другом аспекте данное изобретение относится к способу убиквитинирования LRRK2 или его мутантной формы в клетке. В определенных вариантах осуществления способ включает введение гетеробифункционального соединения, как описано в данном документе, содержащего PTM, который связывает LRRK2 или его мутантную форму, и CLM, предпочтительно связанного посредством химического линкерного фрагмента, как описано в данном документе, для осуществления деградации белка LRRK2 или его мутантной формы. Не желая ограничиваться теорией, авторы изобретения полагают, что в соответствии с изобретением будет происходить полиубиквитинирование белка LRRK2 дикого типа или мутантного белка, когда его помещают рядом с убиквитинлигазой E3 посредством использования гетеробифункционального соединения, тем самым запуская последующую деградацию LRRK2 или мутантного белка протеасомным путем и контролируя или снижая уровни белка LRRK2 в клетках, таких как клетки субъекта, нуждающегося в таком лечении. Контроль или снижение уровней белка LRRK2 или его мутантной формы, предусмотренные данным раскрытием, обеспечивают лечение болезненного состояния, состояния или связанного с ним симптома, причинно связанного с LRRK2, посредством снижения количества белка LRRK2 или его мутантной формы в клетках субъекта.

[0025] В еще одном аспекте в описании представлены способы лечения или облегчения заболевания, состояния или его симптома, причинно связанных с LRRK2 или его мутантной формой, у субъекта или пациента, например животного, такого как человек, включающие введение субъекту при необходимости композиции, содержащей эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество, гетеробифункционального соединения, описанного в данном документе, или его соли, и фармацевтически приемлемого носителя, при этом композиция эффективна для лечения или облегчения заболевания или расстройства или его симптома у субъекта.

[0026] В другом аспекте в описании представлены способы идентификации эффектов деградации белка LRRK2 в биологической системе с использованием соединений согласно данному раскрытию.

[0027] В другом аспекте в описании представлены способы и промежуточные продукты для получения гетеробифункционального соединения по данному раскрытию, способного к направленному убиквитинированию и деградации белка LRRK2 в клетке (например, *in vivo* или *in vitro*).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0028] Прилагаемые графические материалы, которые включены в описание и составляют его часть, иллюстрируют несколько вариантов осуществления данного раскрытия и вместе с описанием служат для пояснения принципов раскрытия. Графические материалы предназначены только для иллюстрации вариантов осуществления раскрытия и не должны рассматриваться как ограничивающие раскрытие. Дополнительные цели, особенности и преимущества раскрытия станут очевидными из следующего подробного описания, взятого вместе с прилагаемыми фигурами, показывающими иллюстративные варианты осуществления раскрытия.

[0029] **Фигуры 1А и 1В.** Иллюстрация общего принципа для гетеробифункциональных соединений, разрушающих белок. Фигура 1А Примеры гетеробифункциональных соединений, расщепляющих белок, содержат фрагмент, нацеленный на белок (PTM; *сильно заштрихованный прямоугольник*), фрагмент, связывающий убиквитинлигазу (ULM; *слегка заштрихованный треугольник*), и, необязательно, линкерный фрагмент (L, *черная линия*), связывающий PTM с ULM. . Фигура 1В иллюстрирует функциональное применение гетеробифункциональных соединений, расщепляющих белок (коммерчески известных как соединения, разрушающие белок PROTAC[®]), как описано в данном документе. Вкратце, ULM (треугольник) распознает и связывается со специфической убиквитинлигазой E3, а PTM (большой прямоугольник) связывает и рекрутирует целевой белок, приближая его к убиквитинлигазе E3. Как правило, убиквитинлигаза E3 образует комплекс с убиквитин-конъюгирующим белком E2 (E2) и либо сама по себе, либо через белок E2 катализирует присоединение нескольких молекул убиквитина (*черные кружки*) к лизину на белке-мишени через изопептидную связь. Таким образом, полиубиквитинированный белок (*крайний справа*) стал мишенью для деградации протеосомным механизмом клетки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0030] В настоящее время описаны соединения, композиции и способы, относящиеся к неожиданному открытию того, что убиквитинлигаза E3 (например, убиквитинлигаза E3 цереблону) убиквитинирует белок LRRK2 или его мутантную форму, как только убиквитинлигаза E3 и белок LRRK2 находятся рядом через бифункциональное соединение, которое связывает как убиквитинлигазу E3, так и белок LRRK2. Соответственно, в данном раскрытии предложены соединения и композиции, включающие убиквитинлигазу-связывающую группу E3 («ULM»), соединенную связью

или химической связывающей группой (L) с молекулой, нацеленной на белок («PTM»), которая нацелена на белок LRRK2, что приводит к убиквитинированию белка LRRK2, что приводит к деградации белка LRRK2 протеасомой (см ФИГ. 1).

[0031] В одном аспекте описание относится к соединениям, в которых PTM связывается с белком LRRK2 и/или его мутантной формой. В данном раскрытии также представлена библиотека композиций и их применение для направленной деградации белка LRRK2 в клетке.

[0032] В определенных аспектах данное раскрытие относится к гетеробифункциональным соединениям, которые содержат лиганд, например, низкомолекулярный лиганд (т.е. имеющий молекулярную массу ниже 2000, 1000, 500 или 200 дальтон), который способен связываться с убиквитинлигазой E3, такой как цереблон. Соединения также содержат низкомолекулярный фрагмент, способный связываться с белком LRRK2 или его мутантной формой таким образом, что белок LRRK2 или мутантная форма помещаются рядом с убиквитинлигазой для осуществления убиквитинирования и деградации (и/или ингибирования) белка LRRK2 или его мутантной формы. «Малая молекула» означает, в дополнение к вышесказанному, что молекула не является пептидом, то есть она не считается пептидом, например, содержит менее 4, 3 или 2 аминокислотных остатков. В соответствии с данным раскрытием каждая из PTM, ULM и гетеробифункциональной молекулы представляет собой небольшую молекулу.

[0033] Термин «LRRK2», используемый в Спецификации, если специально не указано иное, предназначен для включения как LRRK2 дикого типа, так и мутантных форм, таких как мутантный белок LRRK2, включающий одну или несколько мутаций, выбранных из G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H и Y1699C.

[0034] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевает ограничения раскрытия

[0035] Там, где указан диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение в диапазоне до десятой доли единицы нижнего предела, если контекст явно не требует иного (например, в случае группы, содержащей некоторое количество атомов углерода в этом случае указывается каждое число атомов углерода, попадающее в диапазон), между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим установленным или промежуточным значением в указанном диапазоне охватывается раскрытием. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, а также охватываются раскрытием, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, в раскрытие также включаются диапазоны, исключающие любой/или оба из этих включенных пределов.

[0036] Следующие термины используются для описания данного раскрытия. В случаях, когда термин конкретно не определен в данном документе, этому термину придается значение, признанное в уровне техники, специалистами, применяющими этот термин в контексте его использования при описании данного раскрытия.

[0037] Артикли «а» и «an» (форма единственного числа), используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, используются здесь для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля, если контекст явно не указывает на иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного, элемента, если не указано иное.

[0038] В формуле изобретения, а также в приведенном выше описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «содержащий», «вовлекающий», «удерживающий», «состоящий из», и т.п. следует понимать как неограниченные, то есть означающие включение, но не ограничиваясь этим. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами соответственно, как указано в Руководстве Патентного ведомства США по процедурам патентной экспертизы, раздел 2111.03.

[0039] Также следует понимать, что в определенных описанных в данном документе способах или процессах, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничивается порядком, в котором цитируются стадии или действия способа, если из контекста не следует иное.

[0040] Термины «совместное введение» и «совместное введение» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введение двух или более терапевтических средств одновременно), так и к введению с изменением времени (введение одного или нескольких терапевтических средств во время, отличное от времени введения дополнительного терапевтического агента или агентов), при условии, что два или более терапевтических агента присутствуют у пациента в некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, одновременно. В определенных предпочтительных аспектах одно или несколько гетеробифункциональных соединений, описанных в данном документе, вводят совместно с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным агентом, например, противораковым агентом. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение таких соединений приводит к синергической активности и/или терапии, такой как, например, противораковая активность.

[0041] Термин «соединение», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к любому конкретному гетеробифункциональному соединению, раскрытому в данном документе, его фармацевтически приемлемым солям и сольватам и дейтерированным формам любой из вышеупомянутых молекул, где это применимо. Рассматриваемые дейтерированные соединения представляют собой соединения, в которых один или несколько атомов водорода, содержащихся в молекуле лекарственного

средства, заменены дейтерием. Такие дейтерированные соединения предпочтительно имеют одно или несколько улучшенных фармакокинетических или фармакодинамических свойств (например, более длительный период полураспада) по сравнению с эквивалентным «недейтерированным» соединением.

[0042] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос одного или нескольких убиквитинов на конкретный белок-субстрат. Добавление цепи из нескольких убиквитинов (поли-убиквитинирование) нацеливает белок-субстрат на деградацию. Например, цереблон представляет собой убиквитинлигазу E3, которая сама по себе или в сочетании с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2 может в конечном итоге вызвать присоединение цепи из четырех убиквитинов к остатку лизина на целевом белке, тем самым нацеливая белок на деградацию с помощью протеасома. Убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании, так что первый убиквитин присоединяется к лизину на целевом белке; второй убиквитин присоединен к первому; третий присоединяется ко второму, а четвертый присоединяется к третьему. Такое полиубиквитинирование помечает белки для деградации протеасомой.

[0043] Термин «пациент» или «субъект» используется во всем описании для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому проводится лечение, включая профилактическое лечение, композициями согласно данному раскрытию. Для лечения тех заболеваний, состояний или симптомов, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к этому конкретному животному, включая домашнее животное, такое как собака или кошка, или сельскохозяйственное животное, такое как лошадь, корова, овца и т. д. В общем, в данном раскрытии термины «пациент» и «субъект» относятся к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста использования термина.

[0044] Термины «эффективный» и «терапевтически эффективный» используются для описания количества соединения или композиции, которое при использовании в контексте его предполагаемого применения и либо в однократной дозе, либо, более предпочтительно, после многократных доз в контексте схемы лечения приводит к ожидаемому результату, такому как улучшение состояния при заболевании или состоянии, или улучшение или уменьшение одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. Термины «эффективный» и «терапевтически эффективный» включают в себя все другие термины «эффективное количество» или «эффективная концентрация», которые иначе описаны или используются в данной заявке.

[0045] Соединения и композиции

[0046] В одном аспекте в описании предложены гетеробифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 («ULM»), который представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 цереблона («CLM»). CLM ковалентно связан с фрагментом, нацеленным на белок (PTM), который связывается

с белком, которое связывается либо непосредственно связью, либо через химическую связывающую группу (L) в соответствии со структурой

(A) PTM- L- CLM

где L представляет собой связь или химическую связывающую группу, а PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на белок, который связывается с белком LRRK2 или его мутантной формой, например, G2019S, где PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на LRRK2 (LTM). Термин CLM включает все фрагменты, связывающие цереблон.

[0047] В любом из аспектов или вариантов осуществления CLM демонстрирует полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) для убиквитинлигазы E3 (например, цереблон убиквитинлигазы E3) менее около 200 мкМ. IC_{50} можно определить любым подходящим способом, известным в данной области, например, методом флуоресцентной поляризации.

[0048] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе гетеробифункциональные соединения демонстрируют IC_{50} или половину максимальной концентрации разложения (DC_{50}) менее около 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мМ или менее. около 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мкМ или менее около 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 нМ или менее около 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 пМ.

[0049] Термин "алкил" означает в своем контексте линейный, разветвленный или циклический полностью насыщенный углеводородный радикал, предпочтительно C_1 - C_{10} , предпочтительно C_1 - C_6 или более предпочтительно C_1 - C_3 алкильную группу, которая может быть необязательно замещена любой подходящей функциональной группой или группами. Примерами алкильных групп являются метил, этил, н-бутил, втор-бутил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, изопропил, 2-метилпропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклопентил, циклопентилэтил, циклогексилэтил и циклогексил, среди прочих. В определенных вариантах осуществления алкильная группа заблокирована группой галогена (At, Br, Cl, F или I).

[0050] Термин «алкенил» относится к линейным, разветвленным или циклическим C_2 - C_{10} (предпочтительно C_2 - C_6) углеводородным радикалам, содержащим по меньшей мере одну связь $C=C$.

[0051] Термин «алкинил» относится к линейным, разветвленным или циклическим C_2 - C_{10} (предпочтительно C_2 - C_6) углеводородным радикалам, содержащим по меньшей мере одну связь $C\equiv C$.

[0052] Термин «алкилен» при использовании относится к группе $-(CH_2)_n$ - (n представляет собой целое число, обычно от 0 до 6), которая может быть необязательно замещена. При замещении алкиленовая группа предпочтительно замещена одной или несколькими метиленовыми группами с C_1 - C_6 алкильной группой (включая циклопропильную группу или трет-бутильную группу), но также может быть замещена одной или несколькими галогеногруппами, предпочтительно от 1 до 3 галогеногруппами

или одной или двумя гидроксильными группами, O-(C₁-C₆ алкил) группами или аминокислотными боковыми цепями как иначе раскрыто в данном документе. В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа может быть замещена уретановой или алкоксигруппой (или другой подходящей функциональной группой), которая может быть дополнительно замещена цепью полиэтиленгликоля (от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6 или более предпочтительно от 1 до 4 единиц этиленгликоля), который замещен (предпочтительно, но не исключительно на дистальном конце цепи полиэтиленгликоля) алкильной цепью, замещенной одной группой галогена, предпочтительно группой хлора. В еще других вариантах осуществления алкиленовая (например, метиленовая) группа может быть замещена группой боковой цепи аминокислоты, такой как группа боковой цепи природной или неприродной аминокислоты, например, аланина, β-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина.

[0053] Термин «незамещенный» означает замещенный только атомами водорода. Диапазон атомов углерода, который включает C₀, означает, что углерод отсутствует и заменен H. Таким образом, диапазон атомов углерода, который представляет собой C₀-C₆, включает атомы углерода 1, 2, 3, 4, 5 и 6, а для C₀, H стоит вместо углерода.

[0054] Термин «замещенный» или «необязательно замещенный» должен означать независимо (т.е., когда встречается более одного заместителя, каждый заместитель выбирают независимо от другого заместителя) один или несколько заместителей (независимо до пяти заместителей, предпочтительно до трех заместителей, более предпочтительно 1 или 2 заместителя в фрагменте соединения в соответствии с настоящим раскрытием и могут включать заместители, которые сами могут быть дополнительно замещены) в положении углерода (или азота) в любом месте молекулы в контексте, и включает в качестве возможных заместителей гидроксил, тиол, карбоксил, циано (C≡N), нитро (NO₂), галоген (предпочтительно 1, 2 или 3 галогена, особенно в алкиле, особенно метильную группу, такую как трифторметил), алкильную группу (предпочтительно C₁-C₁₀, более предпочтительно C₁-C₆), арил (особенно фенил и замещенный фенил, например бензил или бензоил), алкоксигруппу (предпочтительно C₁-C₆ алкил или арил, включая фенил и замещенный фенил), тиоэфир (предпочтительно, C₁-C₆ алкил или арил), ацил (предпочтительно C₁-C₆ ацил), сложный эфир или тиоэфир (предпочтительно C₁-C₆ алкил или арил), включая алкиленовый эфир (такой, чтобы присоединение происходило по алкиленовой группе, а не по сложноэфирной функции, который предпочтительно замещен C₁-C₆ алкильной или арильной группой), галоген (предпочтительно, F или Cl), амин (включая пяти- или шестичленный циклический алкилен-амин, дополнительно включающий C₁-C₆ алкиламин или C₁-C₆ диалкиламин, алкильные группы которого могут быть замещены одной или двумя гидроксильными группами) или необязательно замещенной группой -N(C₀-C₆ алкил)C(O)(O-C₁-C₆ алкил)

(которая может быть необязательно замещена цепью полиэтиленгликоля, к которой дополнительно присоединена алкильная группа, содержащая один атом галогена, предпочтительно заместитель хлор), гидразин, амидо, которые предпочтительно независимо замещены одной или двумя C_1 - C_6 алкильными группами (включая карбоксамид, который необязательно замещен одной или двумя C_1 - C_6 алкильными группами), алканол (предпочтительно C_1 - C_6 алкил или арил) или алкановые кислоты (предпочтительно C_1 - C_6 алкил или арил). Заместители в соответствии с данным изобретением могут включать, например, группы $-SiR_1R_2R_3$, где каждый из R_1 и R_2 имеет другие значения, описанные в данном документе, и R_3 представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу, предпочтительно R_1 , R_2 , R_3 вместе представляют собой C_1 - C_3 алкильную группу (включая изопропильную или трет-бутильную группу). Каждая из вышеописанных групп может быть связана непосредственно с замещенным фрагментом или, альтернативно, заместитель может быть связан с замещенным фрагментом (предпочтительно в случае арильного или гетероарильного фрагмента) через необязательно замещенную $-(CH_2)_m-$ или альтернативно, необязательно замещенную $-(OCH_2)_m-$, $-(OCH_2CH_2)_m-$ или $(CH_2CH_2O)_m-$ группу, которая может быть замещена любым одним или несколькими вышеописанными заместителями. Алкиленовые группы $-(CH_2)_m-$ или $-(CH_2)_n-$ группы или другие цепи, такие как цепи этиленгликоля, указанные выше, могут быть замещены в любом месте цепи. Предпочтительные заместители в алкиленовых группах включают галоген или C_1 - C_6 (предпочтительно C_1 - C_3) алкильные группы, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами, одной или двумя эфирными группами (O - C_1 - C_6 группами), до трех галогеновыми группами (предпочтительно F) или боковую цепь аминокислоты, как описано в данном документе, и необязательно замещенную амидную (предпочтительно карбоксамидную, замещенную, как описано выше) или уретановые группы (часто с одним или двумя C_0 - C_6 алкильными заместителями, причем эти группы могут быть дополнительно замещены). В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа (часто одна метиленовая группа) замещена одной или двумя необязательно замещенными C_1 - C_6 алкильными группами, предпочтительно C_1 - C_4 алкильной группой, чаще всего метильной или O -метильной группами, или боковой цепью аминокислоты, как иначе описано в данном документе. В данном раскрытии фрагмент в молекуле может быть необязательно замещен до пяти заместителями, предпочтительно до трех заместителями. Чаще всего в данном раскрытии замещенные фрагменты замещены одним или двумя заместителями.

[0055] Термин "замещенный" (каждый заместитель не зависит от любого другого заместителя) также должен означать в контексте его использования C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, амидо, карбоксамидо, сульфон, включая сульфонамид, кето, карбокси, C_1 - C_6 сложный эфир (оксиэфир или карбонилэфир), C_1 - C_6 кето, уретан $-O-C(O)-NR_1R_2$ или $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$, нитро, циано и амин (особенно включая C_1 - C_6 алкилен- NR_1R_2 , моно- или ди- C_1 - C_6 алкилзамещенные амины, которые могут быть необязательно замещены

одной или двумя гидроксильными группами). Каждая из этих групп содержит, если не указано иное, в контексте от 1 до 6 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления предпочтительные заместители будут включать, например, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{O}-$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_m-$ (здесь m и n в контексте означают 1, 2, 3, 4, 5 или 6), $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, SO_2- или $-\text{NH-C(O)-NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-(\text{CH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-(\text{OCH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{-R}_S$, $-\text{S(O)-R}_S$ (R_S представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_1\text{R}_2$ группу), NO_2 , CN или галоген (F , Cl , Br , I , предпочтительно F или Cl), в зависимости от контекста использования заместителя. R_1 и R_2 каждый в контексте представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу (которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или до трех групп галогена, предпочтительно фтором). Термин «замещенный» также означает в химическом контексте определяемого соединения и используемого заместителя необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, как описано иначе в данном документе. Алкиленовые группы также могут быть замещены, как иначе раскрыто в данном документе, предпочтительно необязательно замещенными $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильными группами (предпочтительны метил, этил или гидроксиметил или гидроксипропил, таким образом обеспечивая хиральный центр), боковой цепью аминокислотной группы, как иначе раскрыто в данном документе, амидогруппой, как описано выше в данном документе, или уретановой группой, $\text{O-C(O)-NR}_1\text{R}_2$ группой, где R_1 и R_2 имеют иные значения, описанные в данном документе, хотя в качестве заместителей также могут быть использованы многочисленные другие группы. Различные необязательно замещенные фрагменты могут быть замещены 3 или более заместителями, предпочтительно не более чем 3 заместителями и предпочтительно 1 или 2 заместителями. Следует отметить, что в случаях, когда в соединении в определенном положении молекулы требуется замена (главным образом, из-за валентности), но замена не указана, тогда этот заместитель истолковывается или понимается как H , если только контекст замены не предполагает иного.

[0056] Термин «арил» или «ароматический» в контексте относится к замещенному (как иначе описано в данном документе) или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу (например, 5-16-членному кольцу), имеющему одно кольцо (например, кольцо бензола, фенила, бензила, или 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо) или конденсированные кольца (например, нафтил, антрацен, фенантренил, 10-16-членное кольцо и т. д.) и могут быть связаны с соединением согласно данному раскрытию в любом доступном стабильном положении. на кольце (кольцах) или как указано в представленной химической структуре. Другие примеры арильных групп в контексте могут включать гетероциклические ароматические кольцевые системы, «гетероарильные» группы, имеющие один или несколько атомов азота, кислорода или серы в кольце

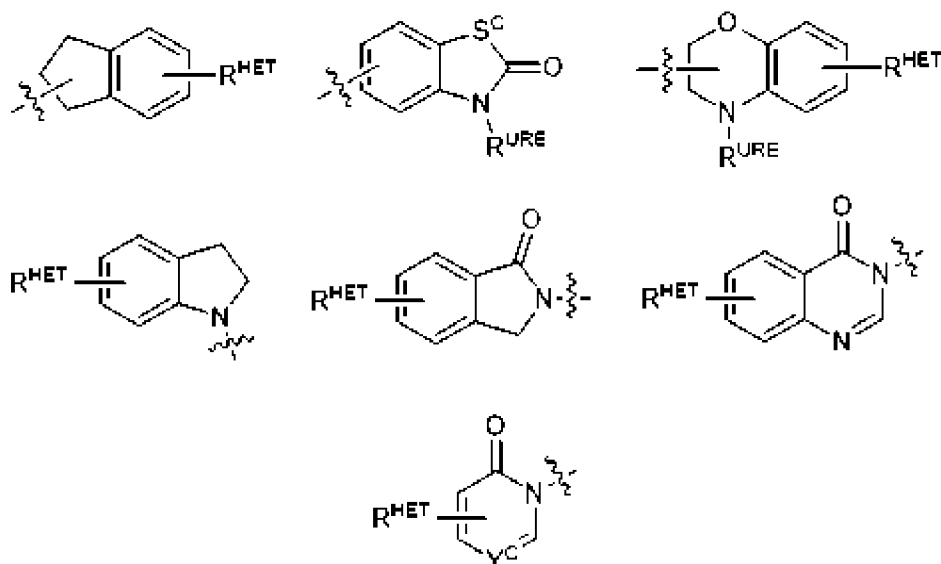
(монциклические), такие как имидазол, фурил, пиррол, фуранил, тиен, тиазол, пиридин, пиримидин, пиразин, триазол, оксазол или системы с конденсированными кольцами, такие как индол, хинолин, индолизин, азаиндолизин, бензофуразан и т.д., среди прочих, которые могут быть необязательно замещены, как описано выше. Среди гетероарильных групп можно упомянуть азотсодержащие гетероарильные группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиразол, имидазол, триазол, триазин, тетразол, индол, изоиндол, индолизин, азаиндолизин, пурин, индазол, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, хинолизин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, имидазопиридин, имидазотриазин, пиразинопирридазин, акридин, фенантридин, карбазол, карбазолин, пиримидин, фенантролин, фенацен, оксадиазол, бензимидазол, пирролопиридин, пирролопиримидин и пиридопиримидин; серосодержащие ароматические гетероциклы, такие как тиофен и бензотиофен; кислородсодержащие ароматические гетероциклы, такие как фуран, пиран, цикlopентапиран, бензофуран и изобензофуран; и ароматические гетероциклы, содержащие 2 или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, такие как тиазол, тиадизол, изотиазол, бензоксазол, бензотиазол, бензотиадиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин, пиразолоксазол, имидазотиазол, тиенофуран, фуropиррол, пиридоксазин, фуropиридин, фуropиримидин, тиенопиримидин и оксазол, среди прочих, все из которых могут быть необязательно замещены.

[0057] Термин «замещенный арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей из по меньшей мере одного ароматического кольца или множества конденсированных колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим, где кольцо(а) замещено(ы) одним или несколькими заместителями. Например, арильная группа может содержать заместитель(и), выбранный из: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)алкила$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)алкила$, $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)алкила$, $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)алкила$, $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)алкила$, амина, моно- или ди- (C_1-C_6) алкиламина, где алкильная группа амина необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или до трех галогеногруппами (предпочтительно F, Cl), OH, COOH, C_1-C_6 алкил, предпочтительно группа CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 или CN (каждая из которых может быть замещена в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), необязательно замещенной фенильной группы (сама фенильная группа предпочтительно связана с группой PTM, включая группу ULM, через линкерную группу) и/или по меньшей мере один из F, Cl, OH, COOH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 , или CN-группа (в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), нафтильной группы, которая может быть необязательно замещена, необязательно замещенного гетероарила, предпочтительно необязательно замещенный изоксазол, включая метилзамещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол, включая метилзамещенный оксазол, необязательно замещенный тиазол, включая метилзамещенный тиазол, необязательно замещенный изотиазол, включая

метилзамещенный изотиазол, необязательно замещенный пиррол, включая метилзамещенный пиррол, необязательно замещенный имидазол, включая метилимидазол, необязательно замещенный бензимидазол или метоксибензимидазол, необязательно замещенный оксимидазол или метилоксимидазол, необязательно замещенная диазольная группа, включая метилдiazольную группу, необязательно замещенная триазольная группа, включая метилзамещенную триазольную группу, необязательно замещенная пиридиновая группа, включая галоген- (предпочтительно, F) или метилзамещенную пиридиновую группу, или оксапиридиновую группу (где пиридиновая группа связана с фенильной группой кислородом), необязательно замещенный фуран, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный дигидробензофуран, необязательно замещенный индол, индолизин или азаиндолизин (2, 3 или 4-азаиндолизин), необязательно замещенный хиолин и их комбинации.

[0058] "Карбоксил" означает группу $-C(O)OR$, где R представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, тогда как эти общие заместители имеют значения, идентичные определениям соответствующих групп, определенных в данном документе.

[0059] Термин «гетероарил» или «гетарил» может означать, но никоим образом не ограничивается, 5-16-членным гетероарилом (например, 5-, 6-, 7- или 8-членным моноциклическим кольцом или 10-16-членным гетероарилом, имеющим несколько конденсированных колец), необязательно замещенный хиолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен на любом атоме углерода в хиолиновом кольце), необязательно замещенный индол (включая дигидроиндол), необязательно замещенный индолизин, необязательно замещенный азаиндолизин (2, 3 или 4-азаиндолизин) необязательно замещенный бензимидазол, бензодиазол, бензоксофуран, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол (предпочтительно метилзамещенный), необязательно замещенный диазол, необязательно замещенный триазол, тетразол, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный тиазол (предпочтительно замещенный метилом и/или тиолом), необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный триазол (предпочтительно 1,2,3-триазол, замещенный метильной группой, триизопропилсилильной группой, необязательно замещенный $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ алкильной группой или необязательно замещенный $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ алкильной группой), необязательно замещенный пиридин (2-, 3 или 4-пиридин) или группу согласно химической структуре:



где:

S^C представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} , или O;

R^{HET} представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами) или необязательно замещенной ацетиленовой группой $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{SS} представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами), необязательно замещенный O- (C_1 - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами);

R^{URE} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил), каждый из которых необязательно замещен одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогенов, предпочтительно группы фтора, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен, и

Y^C представляет собой N или $C-R^{YC}$, где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или до трех галогеногруппами) или необязательно замещенной ацетиленовой группой $-C\equiv C-R_a$ где R_a

представляет собой H или C₁-C₆ алкил группу (предпочтительно C₁-C₃ алкил).

[0060] Термины «аралкил» и «гетероарилалкил» относятся к группам, которые включают как арил или, соответственно, гетероарил, так и алкильные, и/или гетероалкильные, и/или карбоциклические, и/или гетероциклоалкильные кольцевые системы в соответствии с приведенными выше определениями.

[0061] Термин «арилалкил», используемый в данном документе, относится к арильной группе, как определено выше, присоединенной к алкильной группе, как определено выше. Арилалкильная группа присоединена к исходному фрагменту через алкильную группу, где алкильная группа представляет собой от одного до шести атомов углерода. Арильная группа в арилалкильной группе может быть замещена, как определено выше.

[0062] Термин «гетероцикл» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, например, N, O или S, и может быть ароматической (гетероарильной) или неароматической. Таким образом, гетероарильные фрагменты подпадают под определение гетероцикла в зависимости от контекста его использования. Примеры гетероарильных групп описаны в данном документе выше.

[0063] Примеры гетероциклов включают: азетидинил, бензимидазолил, 1,4-бензодиоксанил, 1,3-бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиенил, дигидроимидазолил, дигидропиранил, дигидрофуранил, диоксанил, диоксолил, этиленмочевину, 1,3-диоксолан, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фурил, гомопиперидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолил, изохинолинил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, оксазолидинил, оксазолил, пиридон, 2-пирролидон, пиридин, пиперазинил, , N -метилпиперазинил, пиперидинил, фталимид, сукцинимид, пиразинил, пиразолинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хинолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидрохиолин, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тетрагидротиюфен, оксан, оксетанил, оксатиоланил, тиан среди прочих.

[0064] Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены членом, выбранным из группы, состоящей из алкокси, замещенной алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминацила, аминацилокси, оксиаминацила, азидо, циано, галогена, гидроксила, кето, тиокето, карбокси, карбоксиалкила, тиаорилокси, тиагетероарилокси, тиагетероциклоокси, тиола, тиаалкокси, замещенной тиаалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклической, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкил, -SO-замещенной алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-замещенной алкила, -SO₂-арила, оксо(=O) и -SO₂-гетероарила. Такие гетероциклические группы могут иметь одно кольцо или несколько конденсированных колец. Примеры азотистых гетероциклов и гетероарилов включают, но не ограничиваются ими, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол,

пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, морфолино, пиперидинил, тетрагидрофуранил и т.п., а также N-алкокси-азотсодержащие гетероциклы. Термин «гетероциклический» также включает бициклические группы, в которых любое из гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом, или циклогексановым кольцом, или другим гетероциклическим кольцом (например, индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил и т.п.).

[0065] Термин «циклоалкил» может означать, но никоим образом не ограничивается ими, одновалентные группы, полученные из моноциклических или полициклических алкильных групп или циклоалканов, как определено в данном документе, например, насыщенные моноциклические углеводородные группы, имеющие от трех до двадцати атомов углерода в кольце, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Термин «замещенный циклоалкил» может означать, но не ограничивается ими, моноциклическую или полициклическую алкильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, например, амино, галогеном, алкилом, замещенным алкилом, карбилокси, карбилмеркапто, арилом, нитро, меркапто или сульфо, тогда как эти родовые группы заместителей имеют значения, идентичные определениям соответствующих групп, определенным в этом документе.

[0066] "Гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по крайней мере один атом углерода в кольце ее циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S или P. "Замещенный гетероциклоалкил" относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по крайней мере один кольцевой атом углерода ее циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S или P, и группа содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, замещенного алкила, карбилокси, карбилмеркапто, арила, нитро, меркапто или сульфо, тогда как эти общие замещающие группы имеют значения, идентичные определениям соответствующих групп, как определено в этом документе.

[0067] Термин «гидрокарбил» означает соединение, содержащее углерод и водород, и которое может быть полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и включает арильные группы, алкильные группы, алкенильные группы и алкинильные группы.

[0068] Термин «независимо» используется в данном документе для обозначения того, что переменная, которая применяется независимо, изменяется независимо от приложения к приложению.

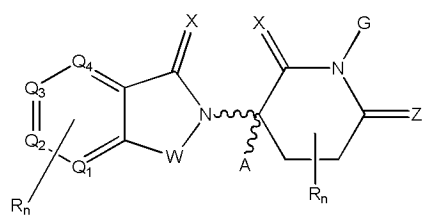
[0069] Термин «низший алкил» относится к метилу, этилу или пропилу.

[0070] Термин «низший алкокси» относится к метокси, этокси или пропокси.

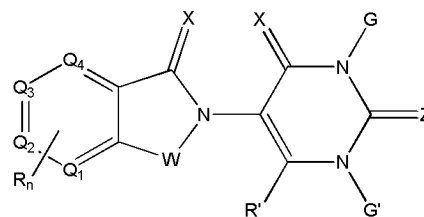
[0071] **Примеры CLM**

[0072] Неоимидные соединения

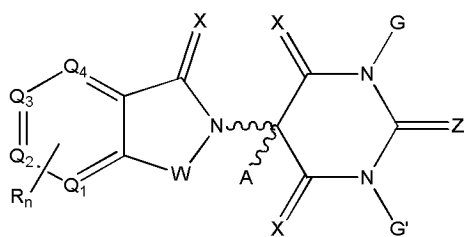
[0073] В одном аспекте описание обеспечивает CLM, полезные для связывания и рекрутирования цереблona. В определенных вариантах осуществления CLM выбирают из группы, состоящей из химических структур:



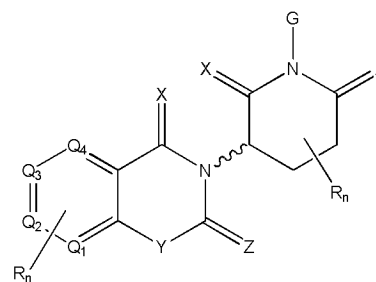
(a1)



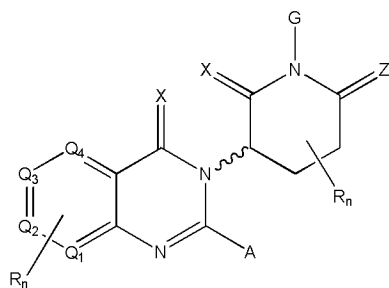
(b)



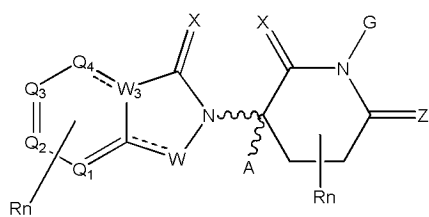
(c)



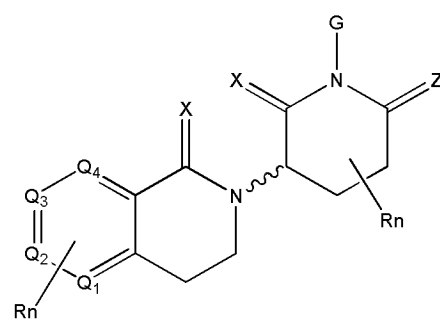
(d1)



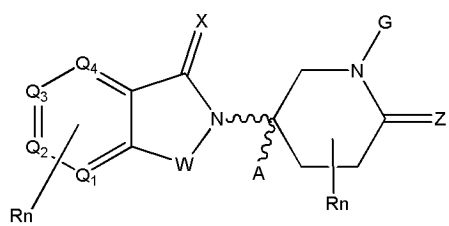
(e)



(a2)

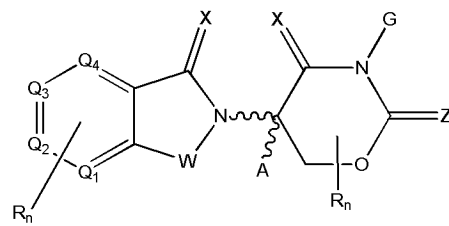


(d2)



(a3)

и



(a4)

где:

W в Формулах (a1)-(e) [например, (a1), (a2), (a3), (a4), (b), (c), (d1), (d2) и (e)] независимо выбран из группы CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W₃ в Формулах (a1)-(e) выбран из C или N;

X в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы «отсутствует», O, S и CH₂;

Y в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы CH₂, -C=CR', NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы «отсутствует», O, S и CH₂, за исключением того, что оба X и Z не могут быть CH₂ или отсутствовать;

G и G' в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного R', и бензила. необязательно замещенный R';

Q1 - Q4 в Формулах (a1)-(e) представляют собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

n в Формулах (a1)-(e) равно целому числу от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R в формулах (a1)-(e) включает, но не ограничивается ими: H, -C(=O)R' (например, карбоксильную группу), -CONR'R'' (например, амидную группу), -OR' (например, OH), -NR'R'' (например, аминогруппу), -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', (-CR'O)_nR'', необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, (например, необязательно замещенный C5-C7 арил), необязательно замещенный алкил-арил (например, алкил-арил, содержащий по меньшей мере один из необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C5-C7 арила или их комбинации), необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил (например, линейный или разветвленный C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, циклоалкил (например, C3-C6 циклоалкил) или арил (например, C5-C7 арил)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бutoкси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил может быть замещен одним или несколькими галогенами, алкилами, галогеналкилами, фторалкилами,

циклоалкилами (например, C3-C6 циклоалкил) или арилами (например, C5-C7 арил)), необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ и -OCF₃, где по крайней мере один W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, или A модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической связывающей группе (L), ULM, CLM или их комбинации;

каждый из x, y и z в Формулах (a1)-(e) независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

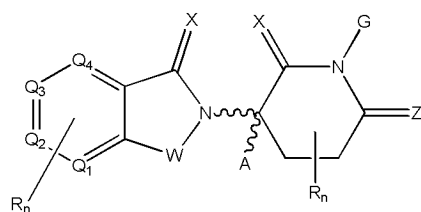
R' и R'' в Формулах (a1)-(e) независимо выбраны из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла, C(=O)R, необязательно замещенного гетероциклила;

n' в Формулах(a1)-(e)равно целому числу от 1 до 10 (1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10); и

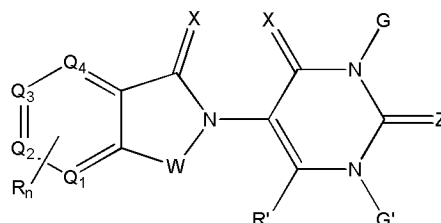
 представляет собой одинарную связь или двойную связь; и

 Формул (a1)-(e) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

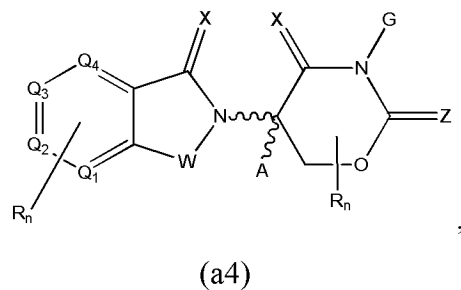
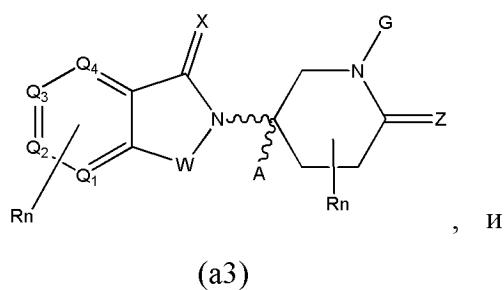
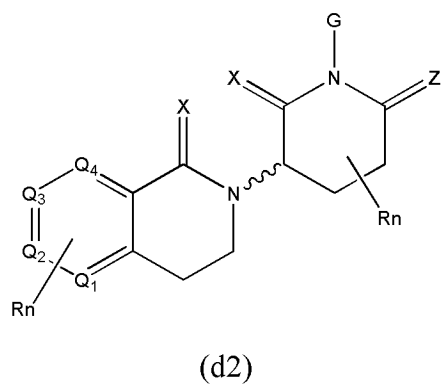
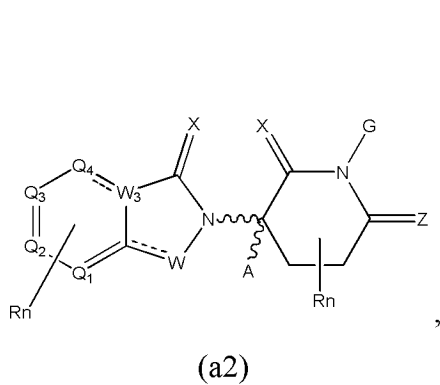
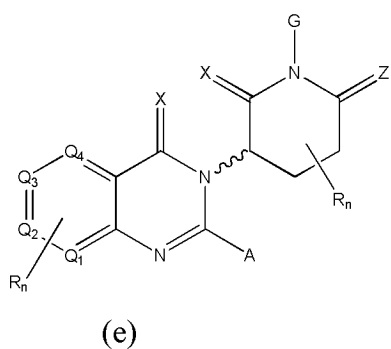
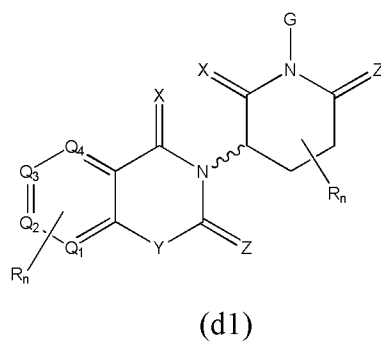
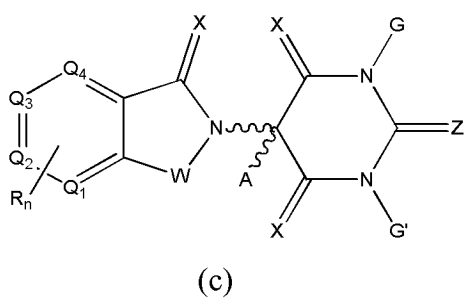
[0074] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM содержит химическую структуру, выбранную из группы, состоящей из:



(a1)



(b)



где:

W в Формулах (a1)-(e) [например, (a1), (a2), (a3), (a4), (b), (c), (d1), (d2) и (e)] независимо выбран из группы CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-

алкила;

W_3 в Формулах (a1)-(e) выбран из C или N;

X в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы O, S и CH_2 ;

Y в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы CH_2 , $-C=CR'$, NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы «отсутствует», O, S и CH_2 , за исключением того, что оба X и Z не могут быть CH_2 или отсутствовать;

G и G' в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, $R'OCOOR$, $R'OCONRR''$, CH_2 -гетероциклила, необязательно замещенного R', и бензила. необязательно замещенный R';

Q1 - Q4 в Формулах (a1)-(e) представляют собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A в Формулах (a1)-(e) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

n в Формулах (a1)-(e) равно целому числу от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R в формулах (a1)-(e) включает, но не ограничивается ими: H, $-C(=O)R'$ (например, карбоксильную группу), $-CONR'R''$ (например, амидную группу), $-OR'$ (например, OH), $-NR'R''$ (например, аминогруппа), $-SR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-CR'R''$ -, $-CR'NR'R''$ -, $(-CR'O)_nR''$, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C7 арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкиларил, содержащий по меньшей мере один из необязательно замещенных C1-C6 алкилов, необязательно замещенный C5-C7 арил или их комбинации), необязательно замещенный гетарил, - необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, линейный или разветвленный C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, циклоалкил (например, C3 -C6-циклоалкил) или арил (например, C5-C7-арил)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил может быть замещен одним или несколькими галогенами, алкилами, галогеналкилами, фторалкилами, циклоалкилами (например, C3-C6 циклоалкил) или арилами (например, C5-C7 арил)), необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, $--P(O)(OR')R''$, $-P(O)R'R''$, $-OP(O)(OR')R''$, $-OP(O)R'R''$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$, $-NR'SO_2NR'R''$, $-NR'CONR'R''$, $-CONR'COR''$, $-NR'C(=N-CN)NR'R''$, $-C(=N-CN)NR'R''$, $-NR'C(=N-CN)R''$, $-NR'C(=C-NO_2)NR'R''$, $-SO_2NR'COR''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-C(C=N-OR')R''$, $-CR'=CR'R''$, $-CCR'$, $-S(C=O)(C=N-R')R''$, $-SF_5$ и $-OCF_3$, где по крайней мере один из W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4 или A ковалентно присоединен (прямо или косвенно, например, через функциональную группу или атом, такой как O, S, N), к РТМ, химической связывающей группе (L), ULM, CLM или их комбинации;

каждый из x, y и z в Формулах (a1)-(e) независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

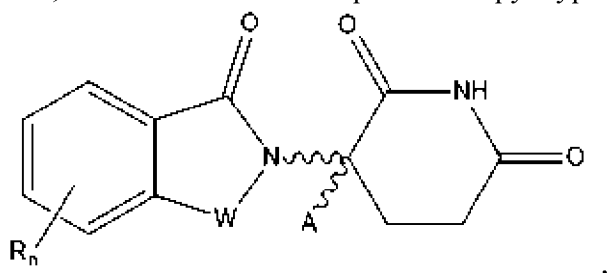
R' и R'' в Формулах (a1)-(e) независимо выбраны из связи, H, необязательно

замещенного линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла, $-C(=O)R$, необязательно замещенного гетероциклила;

n' в Формулах (a1)-(e) равно целому числу от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10); и

~~~~~ Формул (a)-(f) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0075] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM или ULM выбирают из структуры Формулы (g):



Формула (g)

где:

W Формулы (g) независимо выбран из группы  $CH_2$ , O,  $C=O$ , NH и N-алкила;

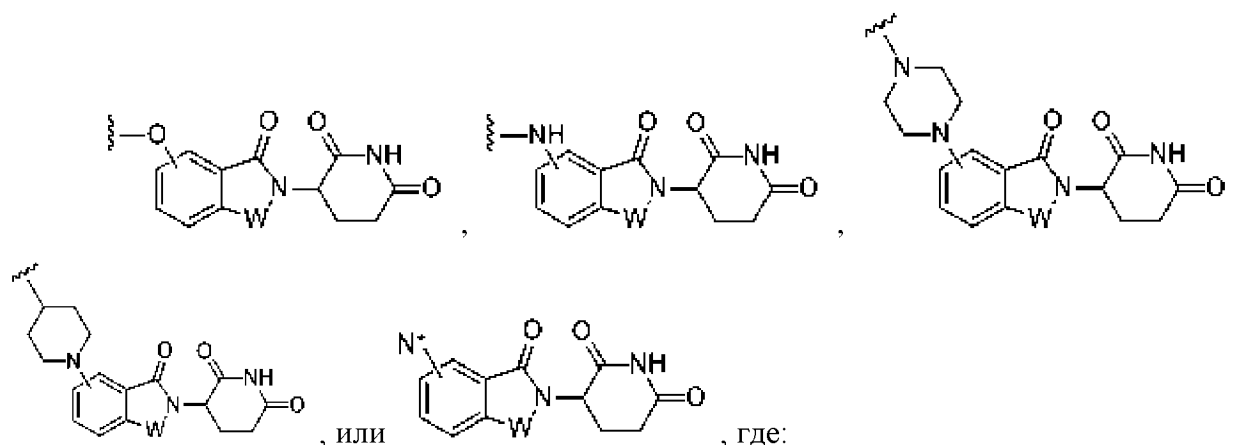
A Формулы (g) выбран из H, метила или необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила;

n - целое число от 1 до 4;

R в Формуле (g) независимо выбран из H, O, OH, N, NH,  $NH_2$ , -Cl, -F, -Br, -I, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6 алкила), необязательно замещенного линейного или разветвленного алкокси (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6 алкокси), -алкил-арила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкила, C4- C7-арила или их комбинации), арила (например, C5-C7-арила), амина, амида или карбокси), где по меньшей мере один R или W модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической связывающей группе (L), ULM, CLM или их комбинации; а также

~~~~~ Формулы (g) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0076] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM или ULM выбирают из группы, состоящей из:



W представляет собой C=O или CH₂;

N* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с PTM или линкером, или который является общим с PTM или линкером (L) (например, гетероатом, общий с необязательно замещенным гетероцилилом линкера (L) или PTM); а также

— указывает точку присоединения CLM или ULM к линкеру (L) или PTM. .

[0077] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R выбран из: H, O, OH, N, NH, NH₂, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкилов, C4-C7 арилов или их комбинаций), арила (например, C5-C7 арила), амина, амида или карбокси).

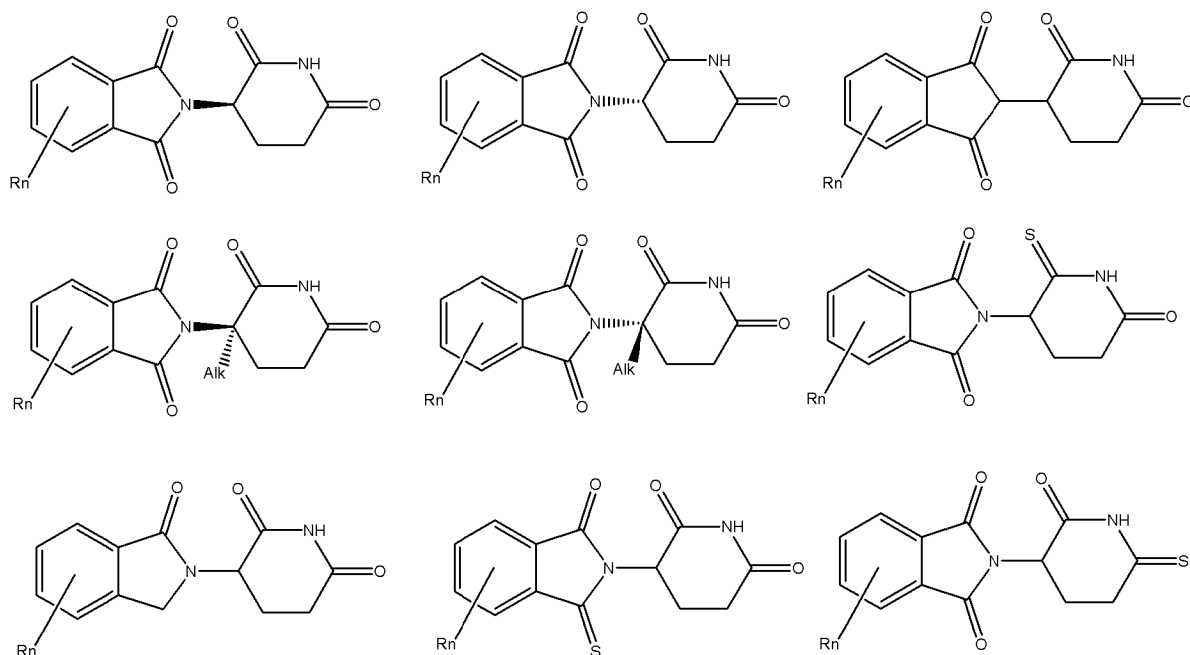
[0078] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, по меньшей мере один R (например, группа R, выбранная из следующих H, O, OH, N, NH, NH₂, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -алкил-арила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкилов, C4-C7 арилов или их комбинаций), арила (например, C5-C7 арила), амина, амида или карбокси) или W модифицирован для ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации

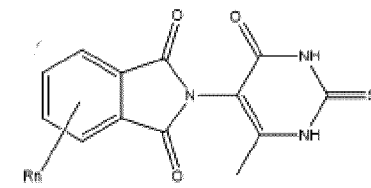
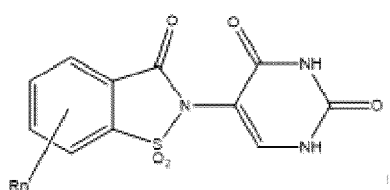
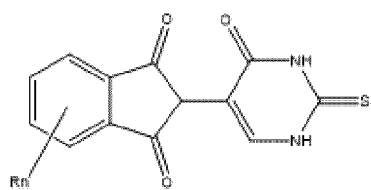
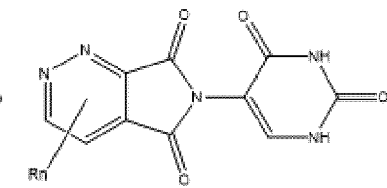
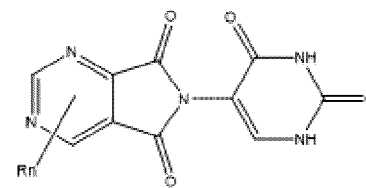
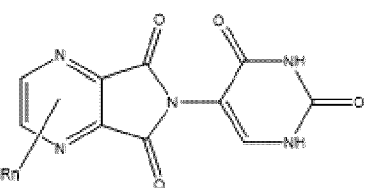
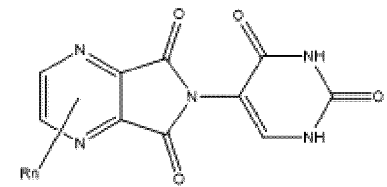
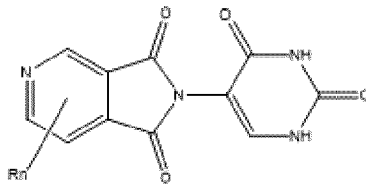
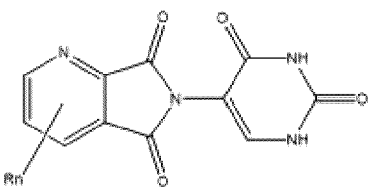
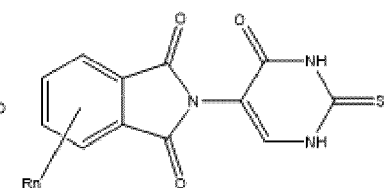
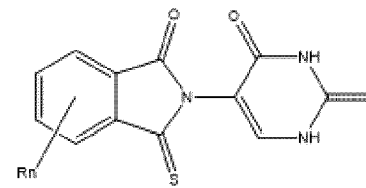
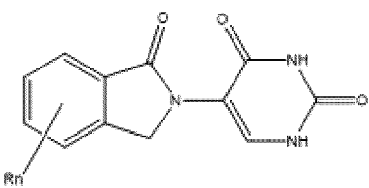
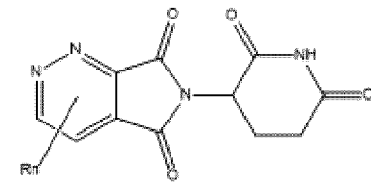
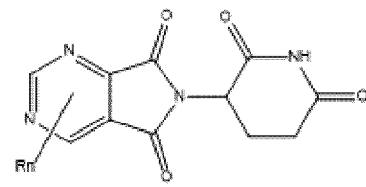
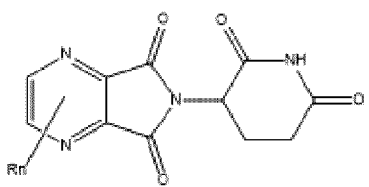
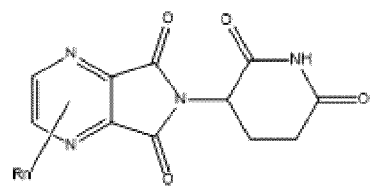
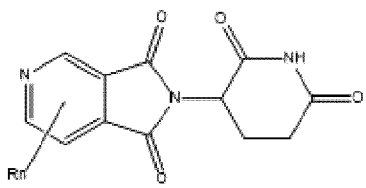
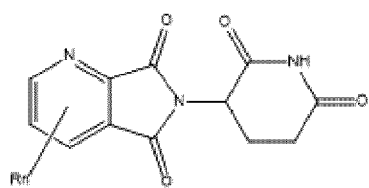
[0079] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4 и A в Формулах (a)-(g) могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или несколько групп PTM, ULM или CLM.

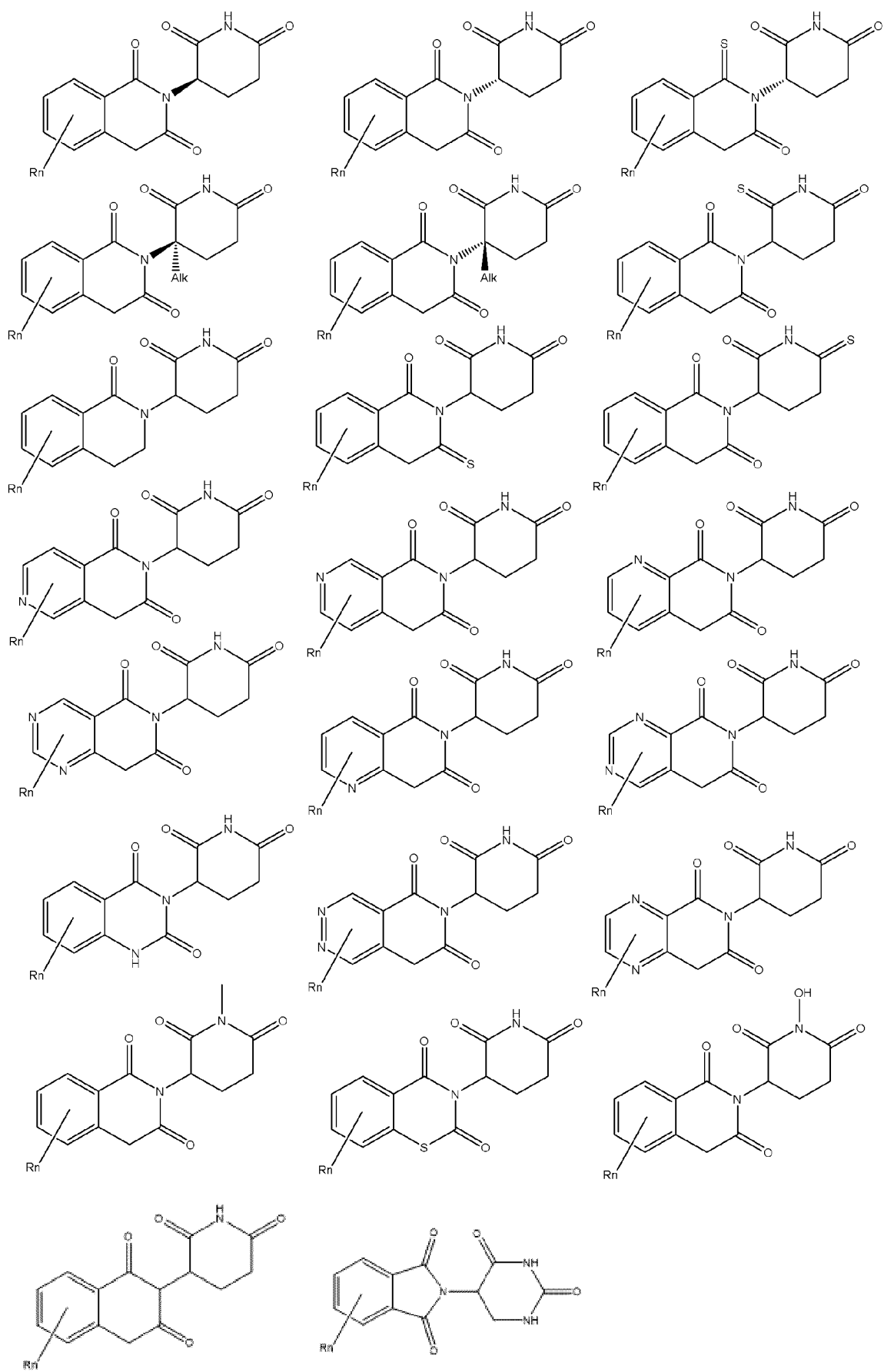
[0080] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, n равно целому числу от 1 до 4, и каждый R представляет собой независимо выбранные функциональные группы или атомы, например, O, OH, N, -Cl, -F, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, -алкил-арил (например, -алкил-арил, содержащий по меньшей мере один из C1-C6 алкилов, C4-C7 арилов или их комбинаций), арил (например, C5-C7 арил), амин, амид или карбокси на ариле или гетероариле CLM и, необязательно, один из которых модифицирован для ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации.

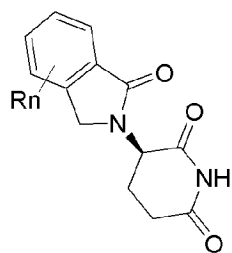
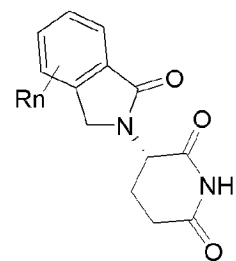
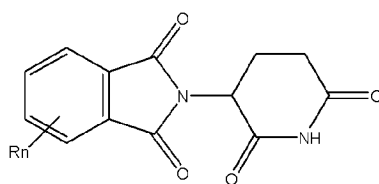
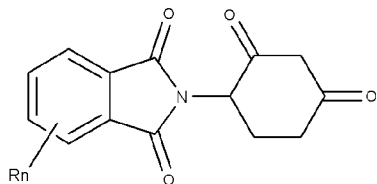
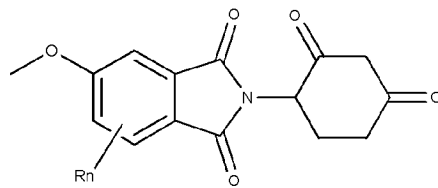
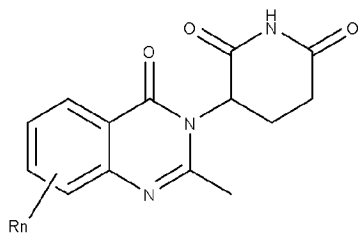
[0081] Более конкретно, неограничивающие примеры CLM включают показанные ниже, а также те «гибридные» молекулы, которые возникают в результате комбинации

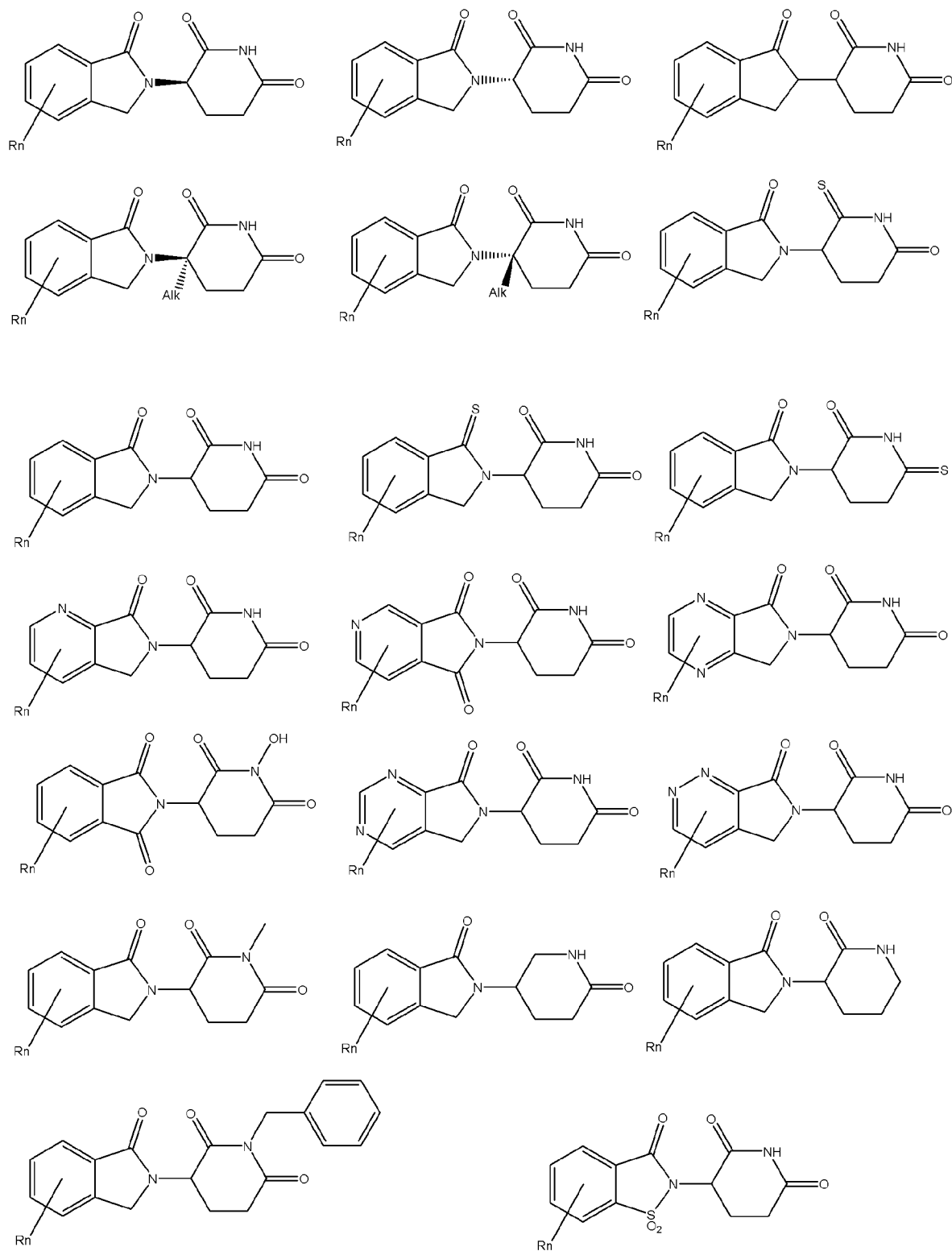
одного или нескольких различных признаков, показанных в приведенных ниже молекулах, где по меньшей мере один R или W модифицирован, чтобы быть ковалентно присоединенным к PTM, химической связывающей группе (L), ULM, CLM или их комбинации. присоединенным

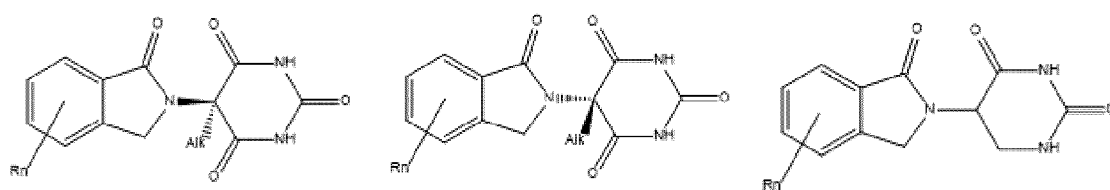
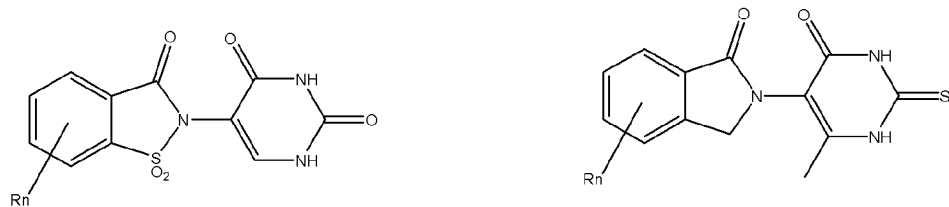
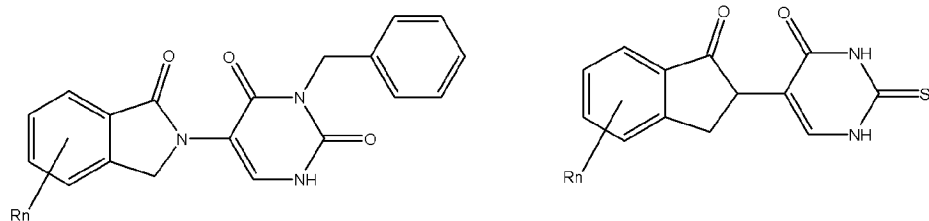
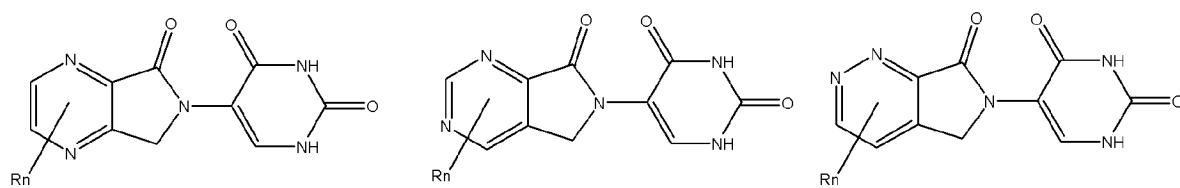
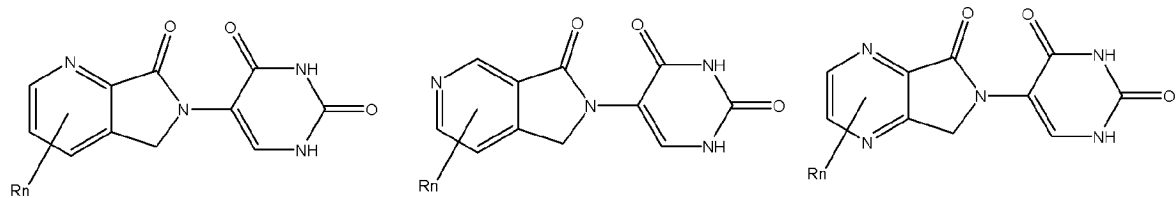
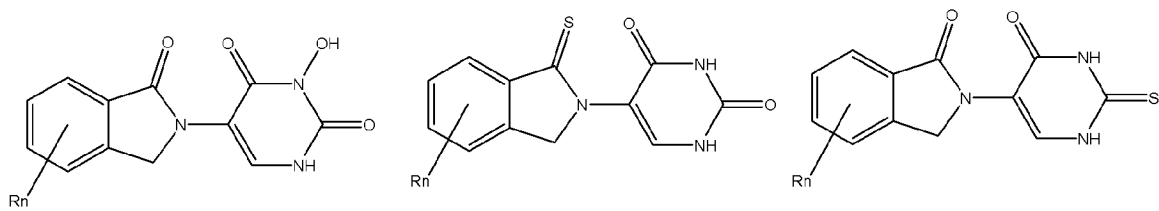


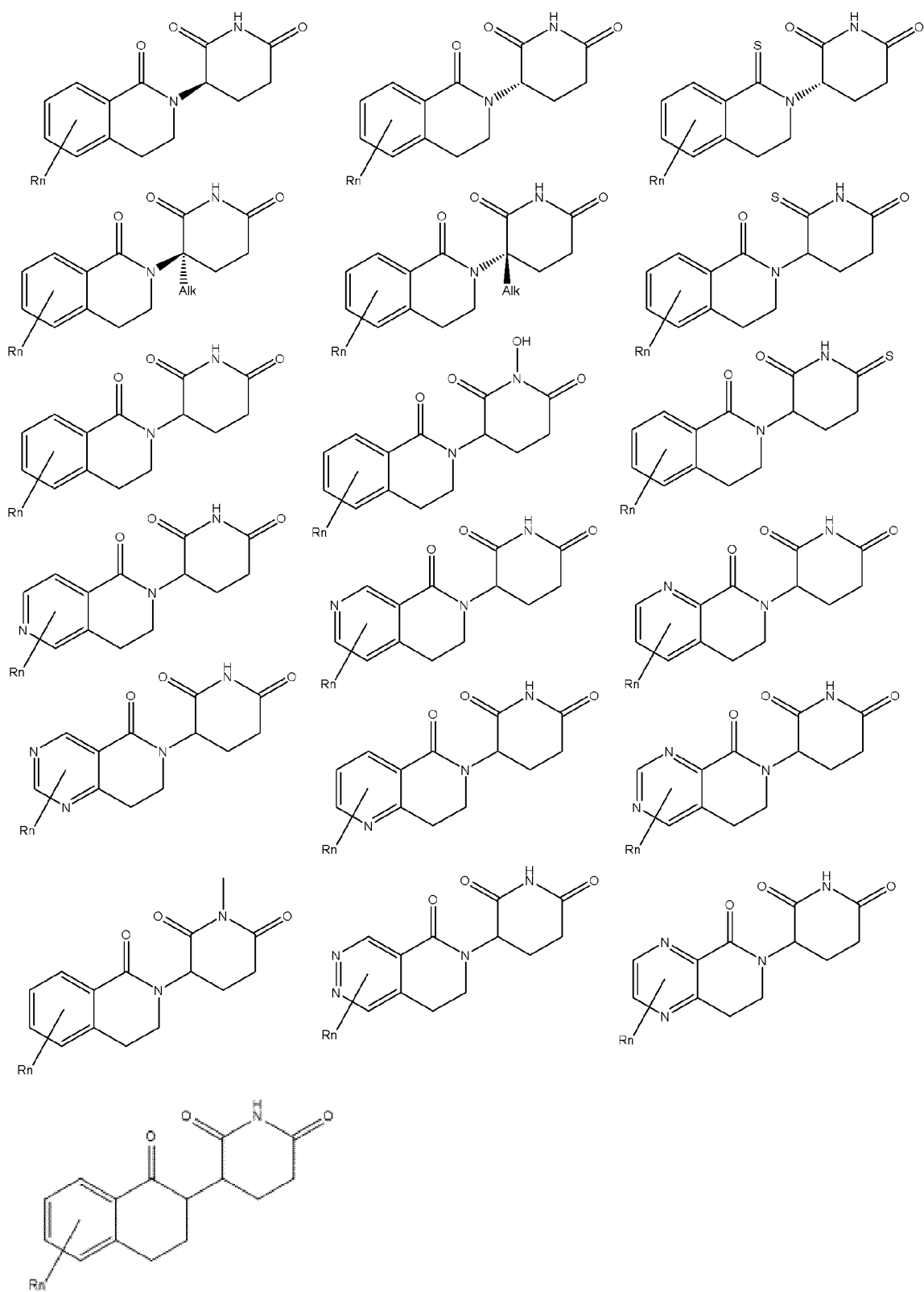


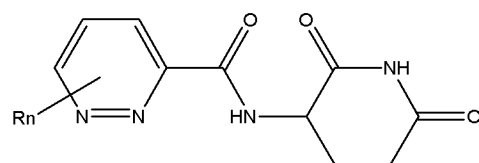
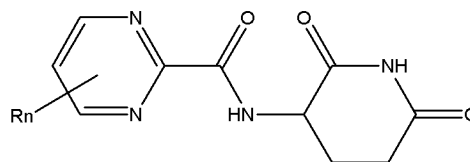
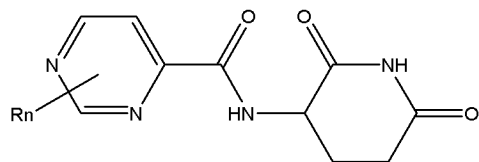
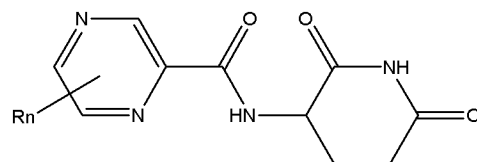
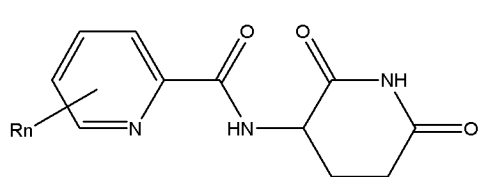




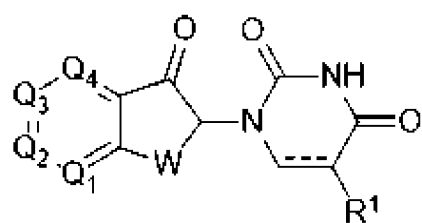




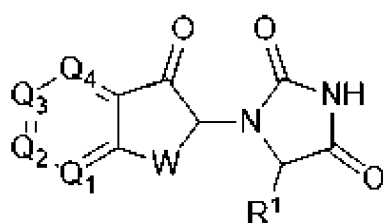




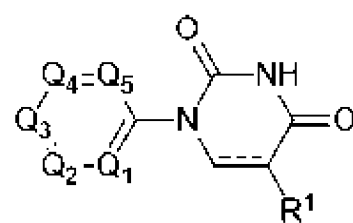
[0082] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM содержит химическую структуру, выбранную из группы:



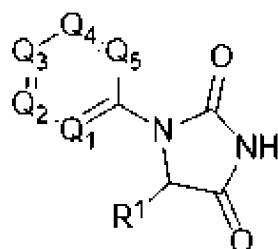
(h)



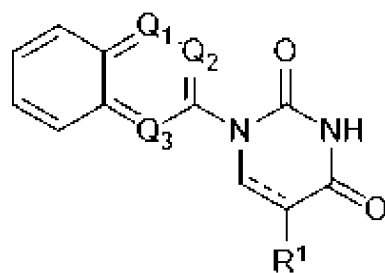
(i)



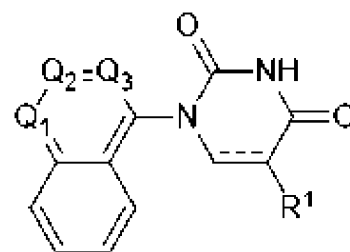
(j)



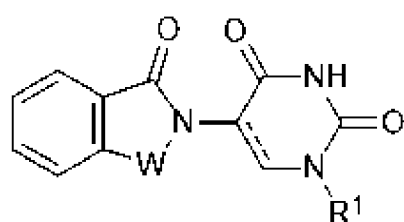
(k)



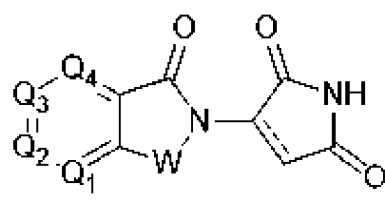
(l)



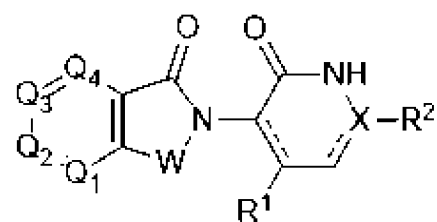
(m)



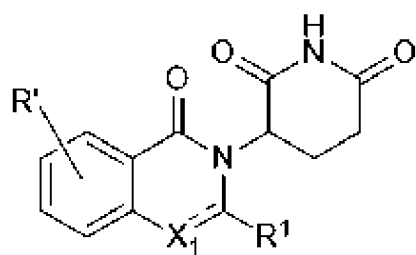
(n)



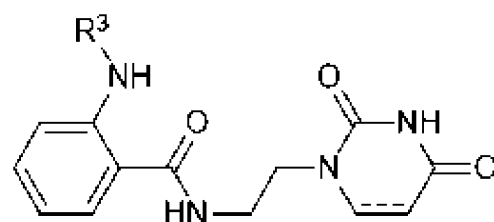
(o)



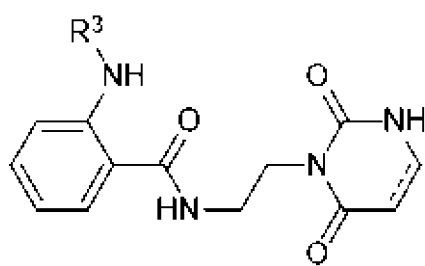
(p)



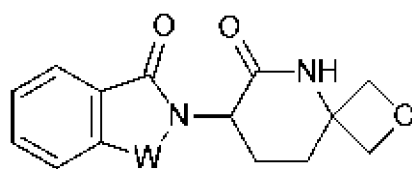
(q)



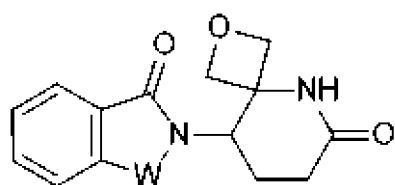
(r)



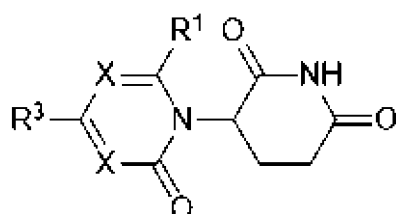
(s)



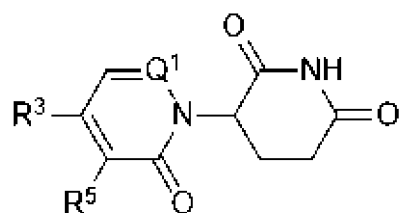
(t)



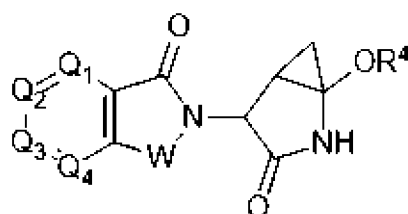
(u)



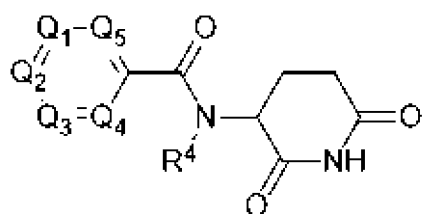
(v)



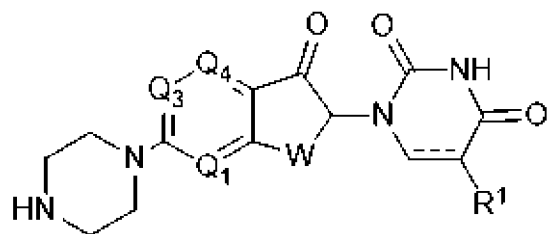
(w)



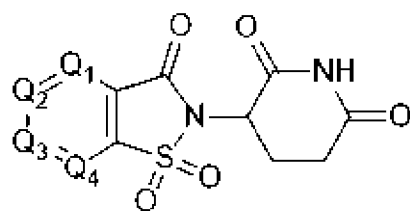
(x)



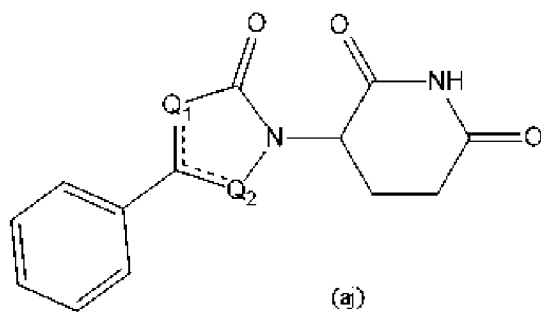
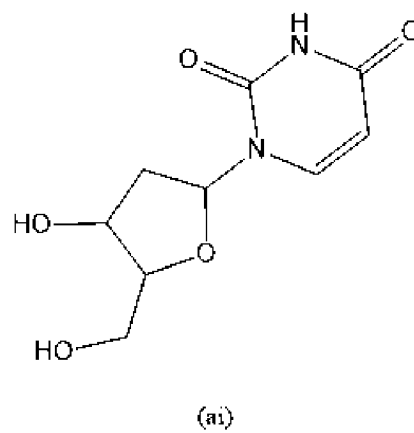
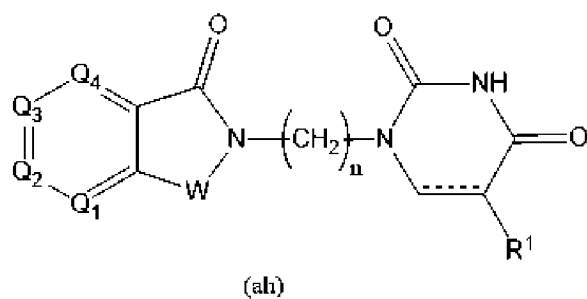
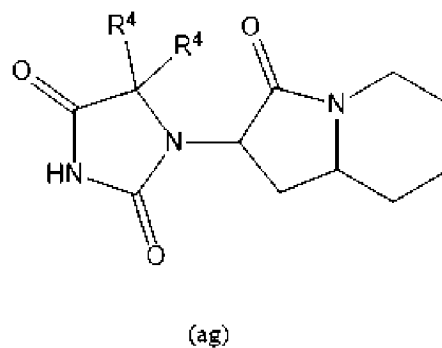
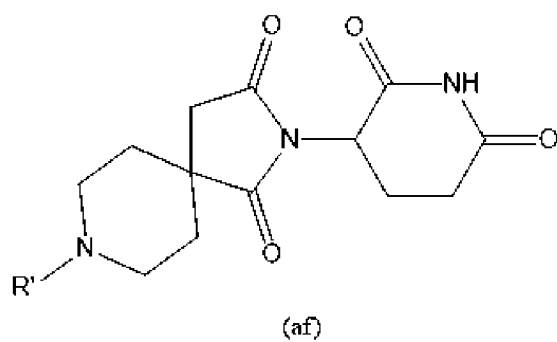
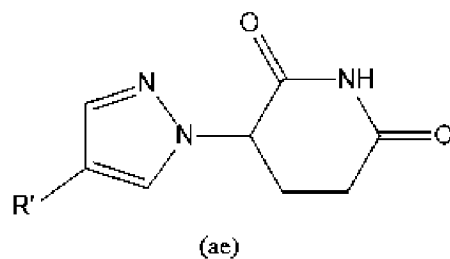
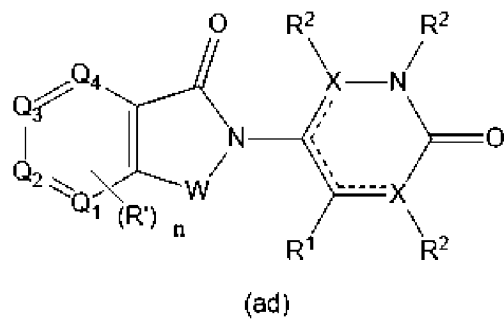
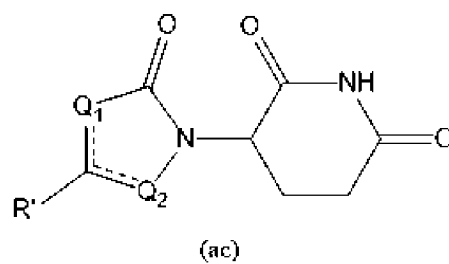
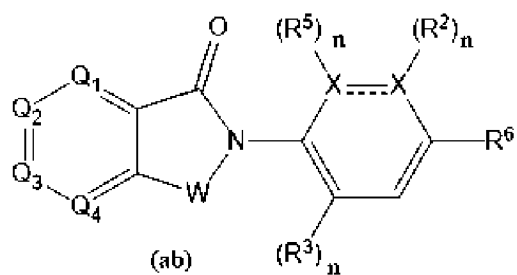
(y)

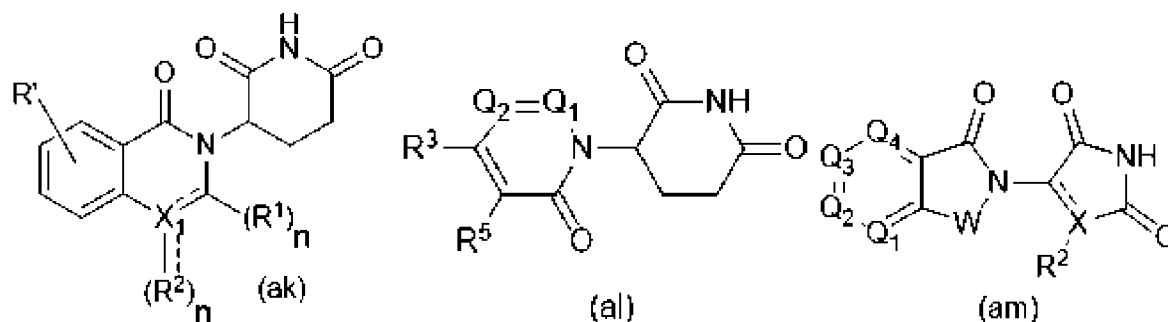


(z)



(aa)





где:

W независимо выбран из CH_2 , O, CHR, C=O, SO_2 , NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила (например, CH_2 , CHR, C=O, SO_2 , NH, и N-алкил);

Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 каждый независимо представляет собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из R' , N или N-оксида;

R^1 выбран из группы "отсутствует", H, OH, CN, C1-C3 алкил, C=O ;

R^2 выбран из группы "отсутствует", H, OH, CN, C1-C3 алкил, CHF_2 , CF_3 , CHO, C(=O)NH_2 ;

R^3 выбран из H, алкила (например, C1-C6 или C1-C3 алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C6 или C1-C3 алкила), алкокси (например, C1-C6 или C1-C3 алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C6 или C1-C3 алкоксила);

R^4 выбран из H, алкила, замещенного алкила;

R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген, C(=O)R' , CN, OH, CF_3 ;

X представляет собой C, CH, C=O или N;

X_1 представляет собой C=O, N, CH или CH_2 ;

R' выбран из H, галогена, амина, алкила (например, C1-C3 алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C3 алкила), алкокси (например, C1-C3 алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C3 алкоксила), NR^2R^3 , C(=O)OR^2 , необязательно замещенного фенила;

n равно 0-4;

-- представляет собой одинарную или двойную связь; и

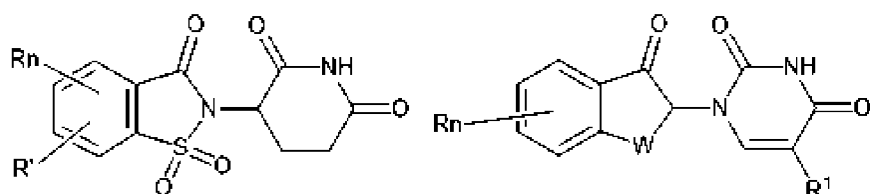
CLM ковалентно связан с PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинацией.

[0083] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM ковалентно связан с PTM или химической линкерной группой (L) через группу R (такую как R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R'), W, X или группу Q (такую как Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , или Q_5).

[0084] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM ковалентно связан с PTM или химической линкерной группой (L) через W, X, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R' , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , и Q_5 .

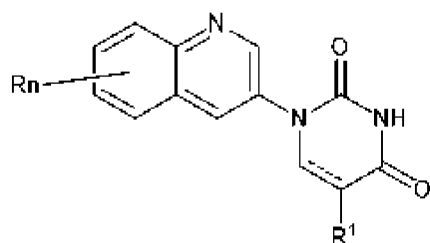
[0085] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, W, X, R¹, R², R³, R⁴, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, и Q₅ могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или несколько групп PTM, ULM, CLM.

[0086] В частности, неограничивающие примеры CLM включают показанные ниже, а также «гибридные» молекулы или соединения, которые возникают в результате объединения одного или нескольких признаков следующих соединений:

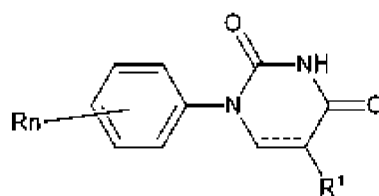


(an)

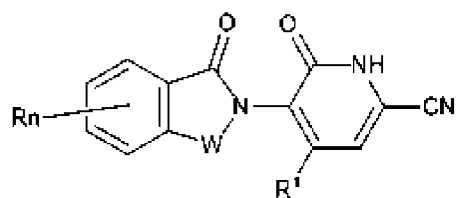
(ao)



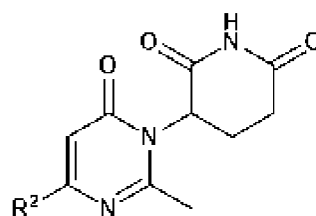
(ap)



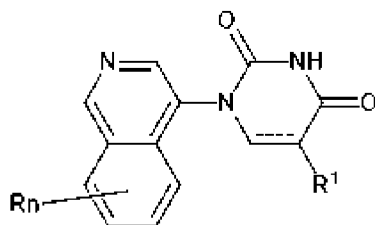
(aq)



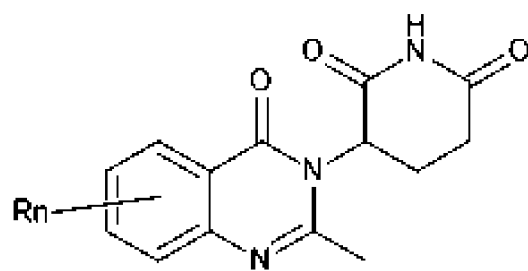
(ar)



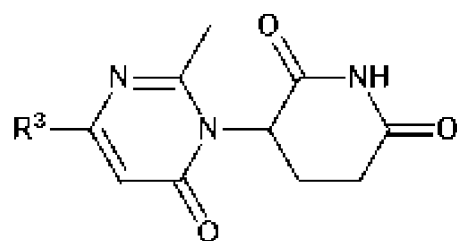
(as)



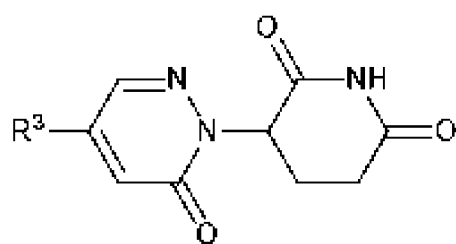
(at)



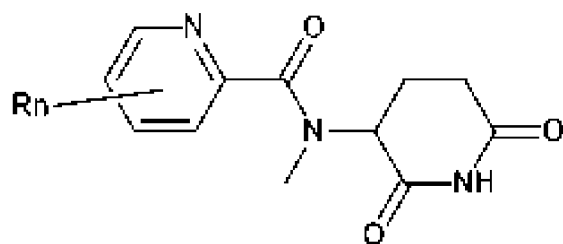
(au)



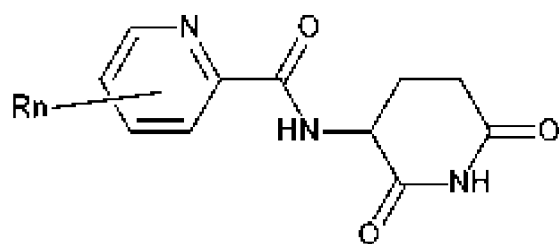
(av)



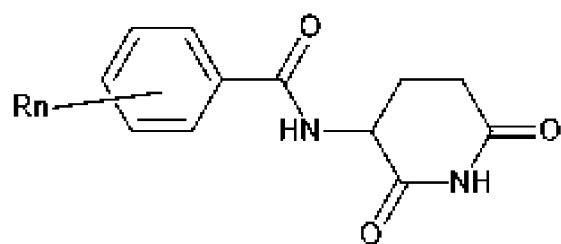
(aw)



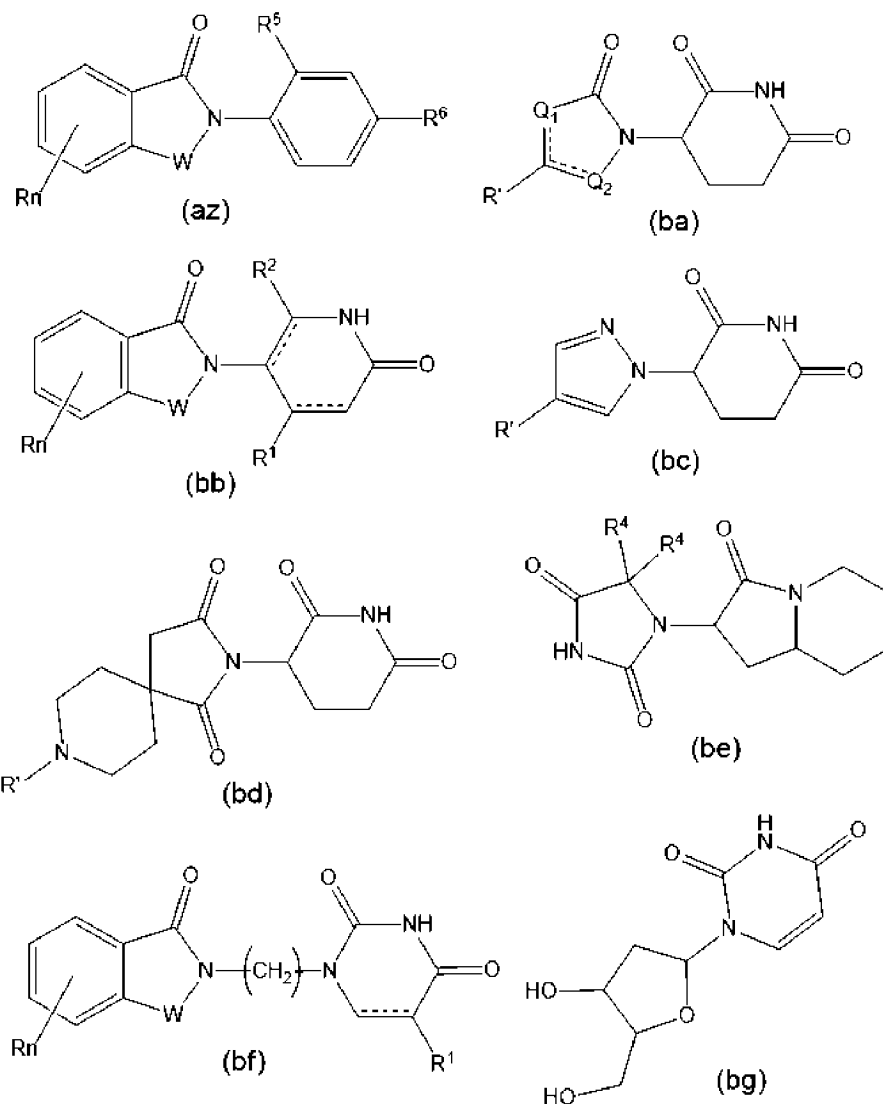
(ax)



(ay)



(ay')



где:

W независимо выбран из группы CH_2 , CHR , $C=O$, SO_2 , NH и N -алкила;

R^1 выбран из группы "отсутствует", H , CH , CN , $C1-C3$ алкил;

R^2 представляет собой H или $C1-C3$ алкил;

R^3 выбран из H , алкила, замещенного алкила, алкокси, замещенного алкокси;

R^4 представляет собой метил или этил;

R^5 представляет собой H или галоген;

R^6 представляет собой H или галоген;

n равно целому числу от 0 до 4;

R и R' независимо представляют собой H , функциональную группу или атом (например, H , галоген (например, $-Cl$ или $-F$), амин, $C1-C3$ алкил, $C1-C3$ алкил, $C1-C3$ алкоксил, NR^2R^3 или $C(=O)OR^2$); или точку присоединения для PTM, или химическую линкерную группу (L),

Q_1 и Q_2 каждый независимо C или N замещен группой, независимо выбранной из H или $C1-C3$ алкила; и

 представляет собой одинарную или двойную связь.

[0087] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, W , R^1 , R^2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R и R' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединена одна или несколько групп РТМ.

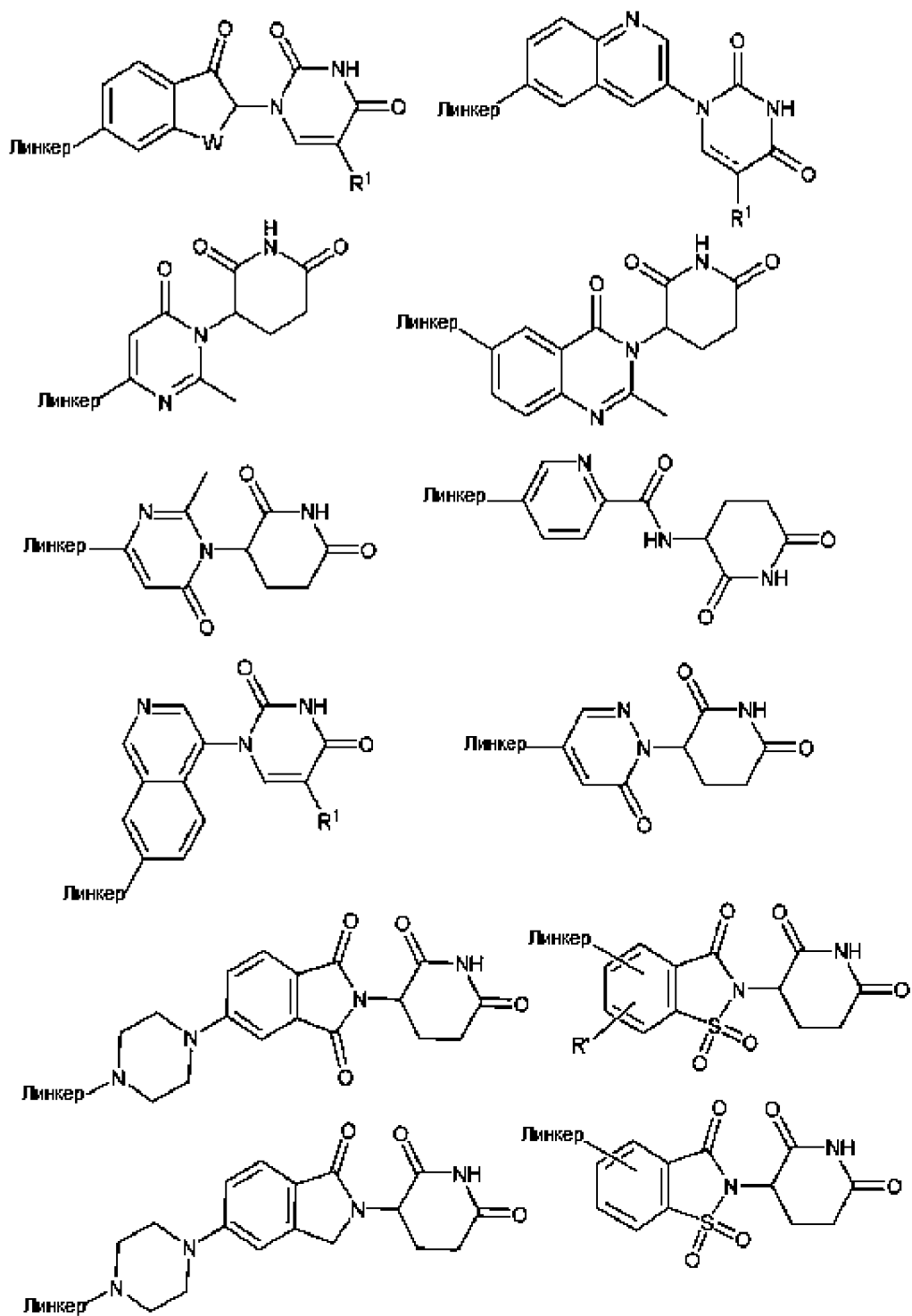
[0088] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R^1 , R^2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R и R' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединена одна или несколько групп РТМ.

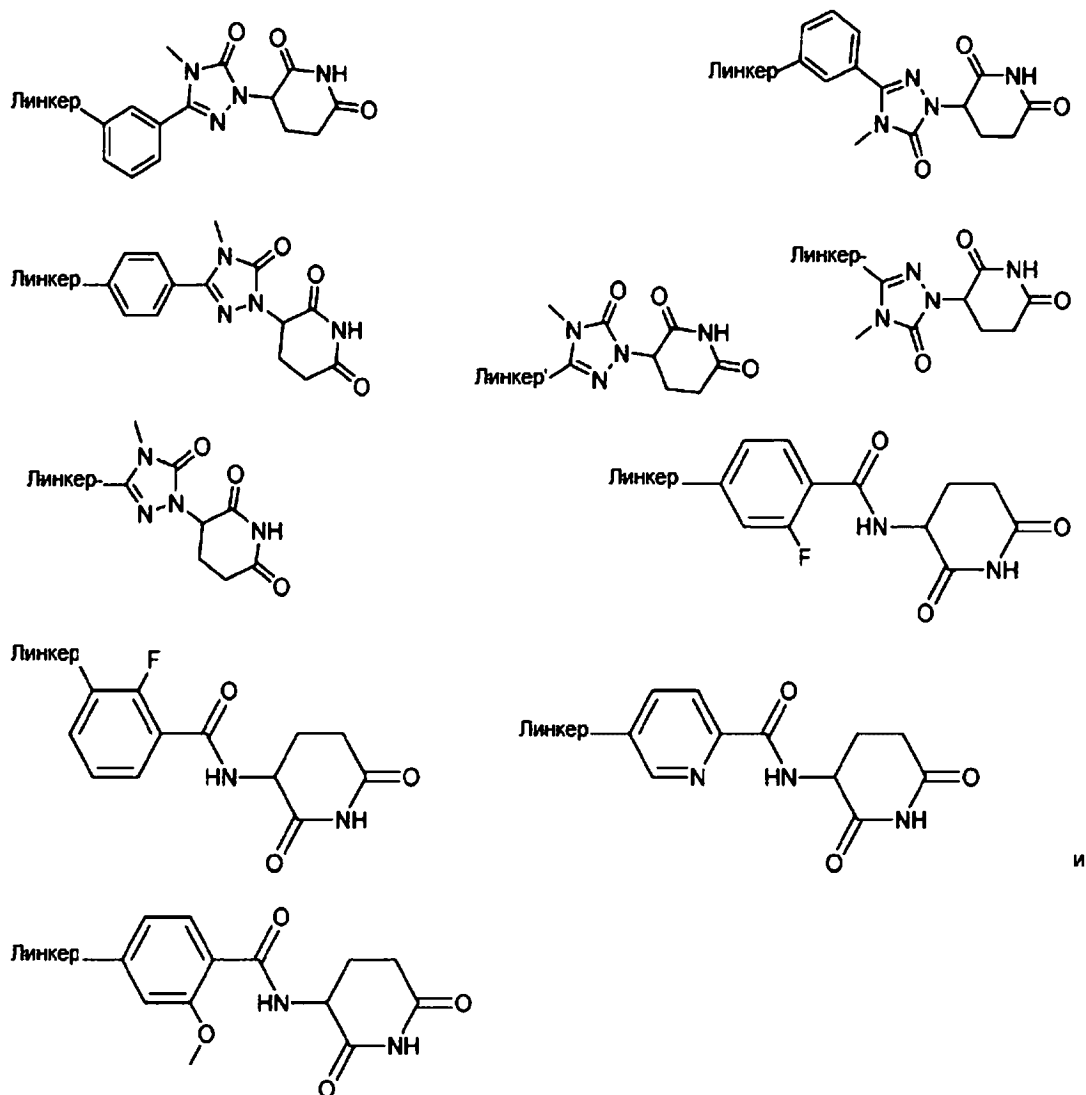
[0089] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R и R' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединена одна или несколько групп РТМ.

[0090] Очевидно, что в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R , R' , R'' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , и R^6 CLM могут представлять собой связь.

[0091] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R представляет собой связь или модифицирован для ковалентного присоединения к линкерной группе (L) или РТМ или их комбинации.

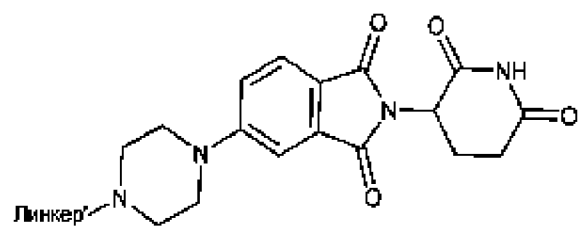
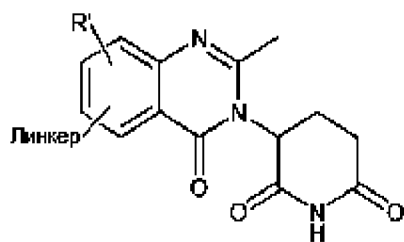
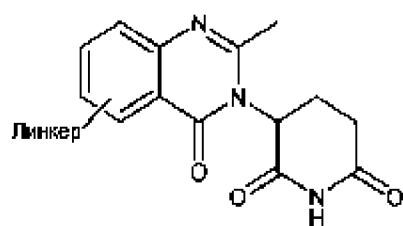
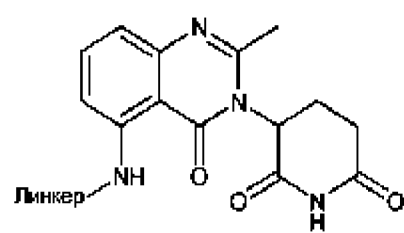
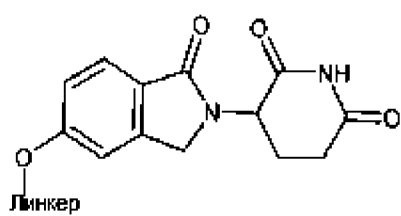
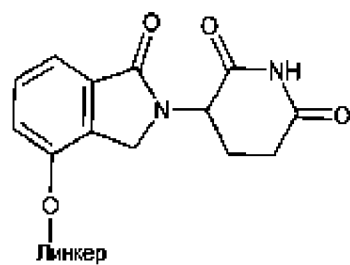
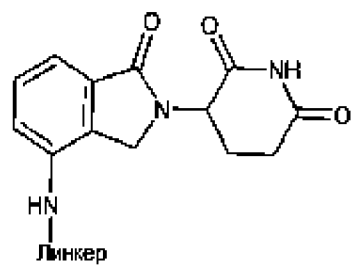
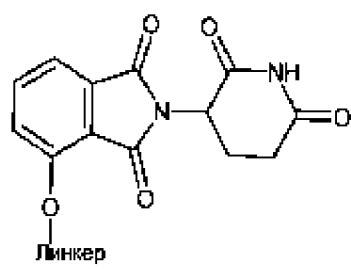
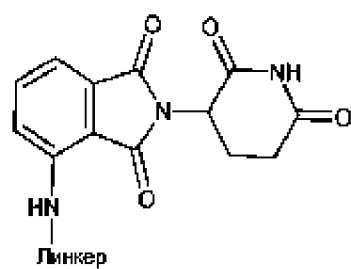
[0092] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, CLM выбран из:

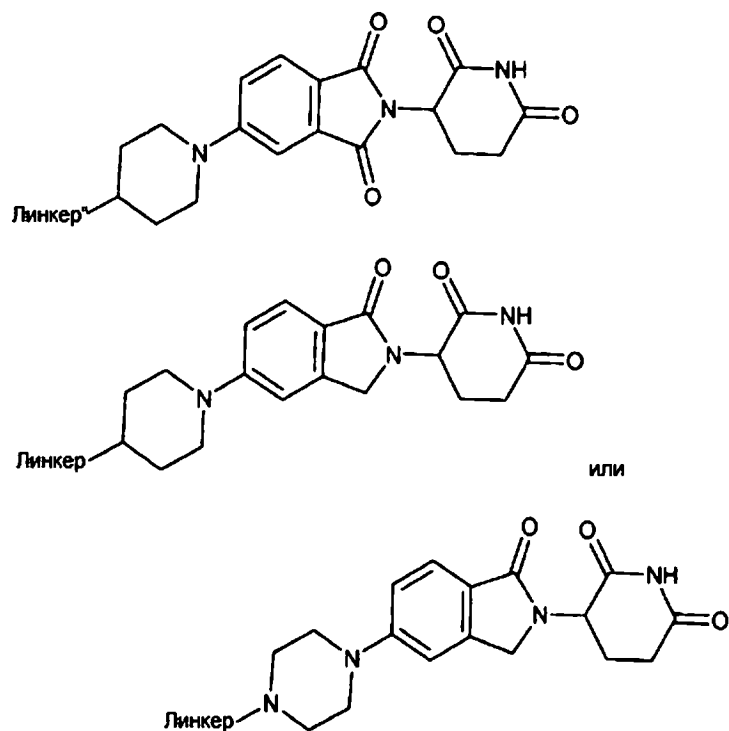




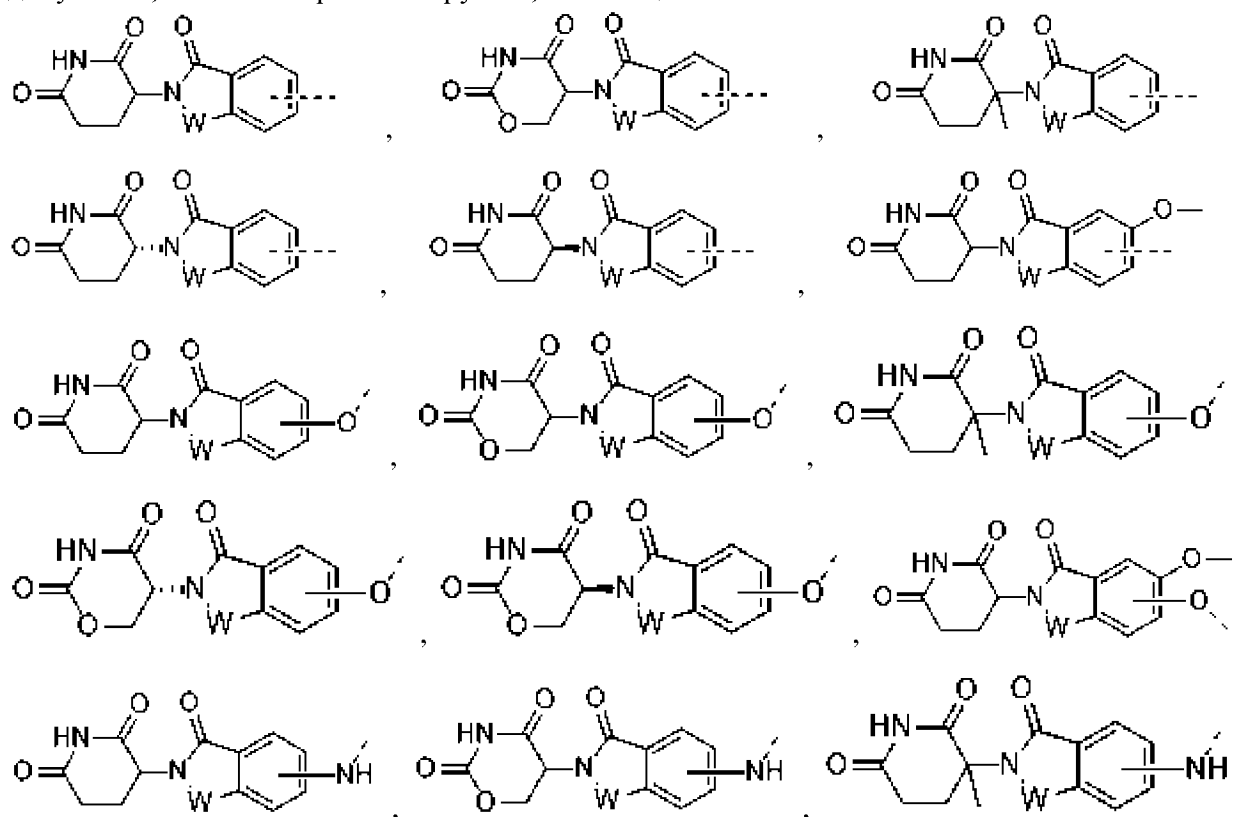
где R' представляет собой галоген, а R¹ представляет собой такой, как описано в данном документе.

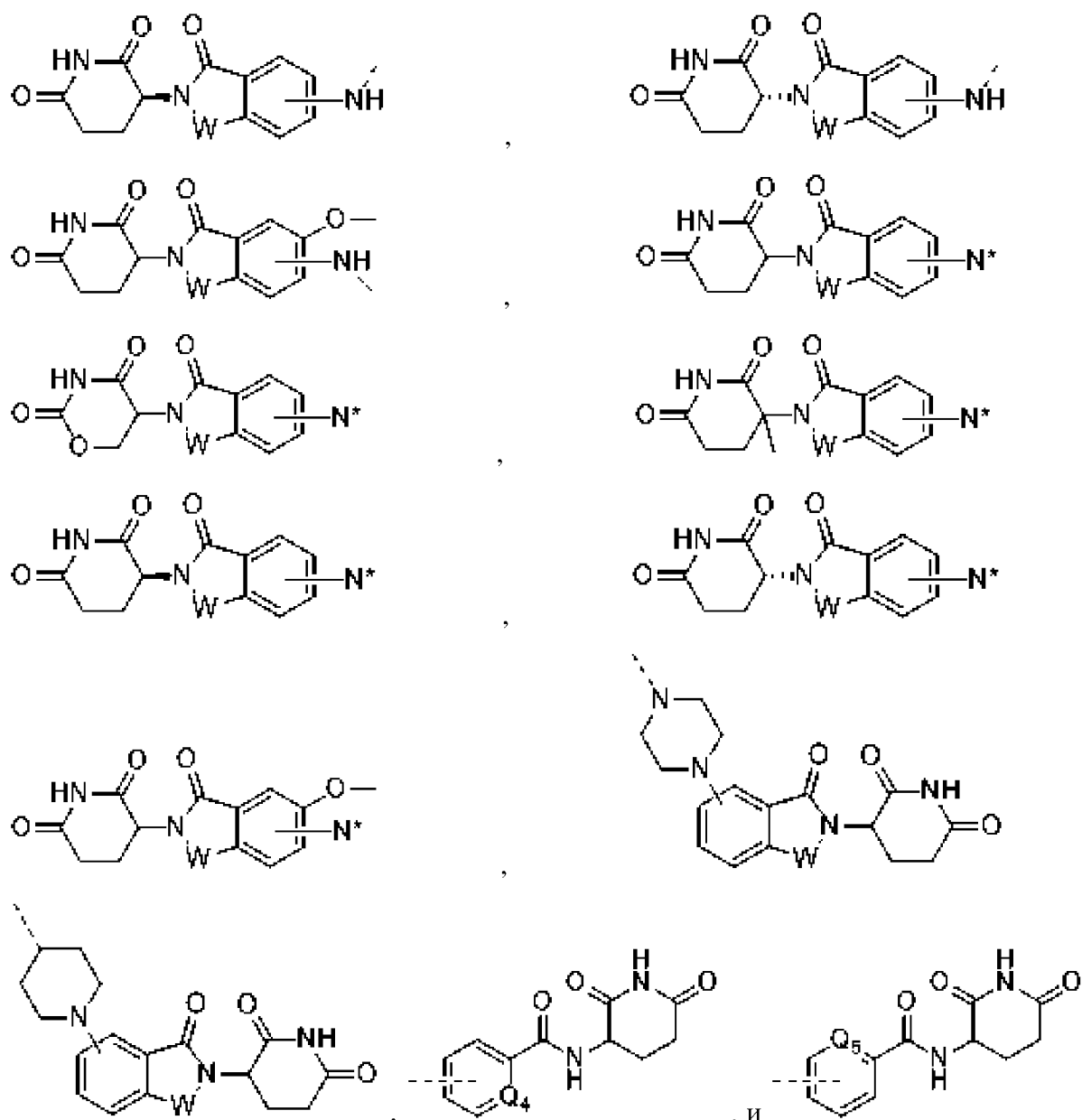
[0093] В определенных случаях «CLM» может представлять собой имид, который связывается с лигазой цереблona E3. Эти имиды и точка присоединения линкера могут быть одной из следующих структур, но не ограничиваться ими:





[0094] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, ULM выбирают из группы, состоящей из:





где:

--- ULM указывает точку присоединения к линкерной группе или PTM;

N* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой или PTM; и

W, Q₄, и Q₅ каждый определен, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе.

Типовые линкеры

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения, как описано в данном документе, включают PTM, химически связанный с ULM (например, CLM) через химический линкер (L). В некоторых вариантах осуществления линкерная группа L содержит одну или несколько ковалентно связанных структурных единиц (например, -A^L₁...(A^L)_q- или -(A^L)_q-), где A^L₁ представляет собой группу, связанную с PTM, и (A^L)_q представляет собой группу, связанную с ULM.

[0096] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) для соединения ULM (например, CLM) представляет собой стабильное соединение L-ULM. Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, когда линкер (L) и ULM соединены через гетероатом (например, N, O, S), любой дополнительный гетероатом, если он присутствует, разделен по меньшей мере атомом углерода. (например, $-\text{CH}_2-$), например, как с ацетальной или аминальной группой. В качестве дополнительного примера, в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, когда линкер (L) и ULM соединены через гетероатом, гетероатом не является частью сложного эфира.

[0097] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкерная группа L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой $-(A^L)_q-$, где A представляет собой химический фрагмент, а q равно целому числу от 1 до 100 (например, 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, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80), и где L ковалентно связана как с PTM, так и с ULM, и обеспечивает связывание PTM с белком-мишенью, а ULM с убиквитинлигазой E3 для осуществления убиквитинирования целевого белка.

[0098] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкерная группа L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой $-(A^L)_q-$, где A представляет собой химический фрагмент, а q равно целому числу от 6 до 30 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25), и где L ковалентно связана как с PTM, так и с ULM, и обеспечивает связывание PTM с белком-мишенью, а ULM с убиквитинлигазой E3 в достаточной близости, чтобы привести к убиквитинированию белка-мишени.

[0099] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкерная группа L представляет собой $-(A^L)_q-$, где:

$(A^L)_q$ представляет собой группу, которая соединяет ULM (например, CLM) с PTM (TTM);

q линкера представляет собой целое число, большее или равное 1;

каждый A^L независимо выбран из группы, состоящей из $\text{CR}^{L1}\text{R}^{L2}$, O, S, SO, SO_2 , NR^{L3} , $\text{SO}_2\text{NR}^{L3}$, SONR^{L3} , CONR^{L3} , $\text{NR}^{L3}\text{CONR}^{L4}$, $\text{NR}^{L3}\text{SO}_2\text{NR}^{L4}$, CO, $\text{CR}^{L1}=\text{CR}^{L2}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{SiR}^{L1}\text{R}^{L2}$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{L1}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{L1}$, $\text{NR}^{L3}\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^{L4}$, $\text{NR}^{L3}\text{C}(\text{=NCN})$, $\text{NR}^{L3}\text{C}(\text{=CNO}_2)\text{NR}^{L4}$, C_3 - $_{11}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{5-13} спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{3-11} гетероцикл, необязательно замещенный 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{5-13} спирогетероцикла, необязательно замещенного 1-8 R^{L1} и/или R^{L2} группами, арила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, и гетероарила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, где R^{L1} или R^{L2} , каждый независимо,

необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильной и/или гетероциклической части, необязательно замещенной 1-4 R^{L5} группами; и

R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} и R^{L5} представляют собой, каждый независимо, H, галоген, C_{1-8} алкил, OC_{1-8} алкил, SC_{1-8} алкил, NHC_{1-8} алкил, $N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, C_{3-11} циклоалкил, арил, гетероарил, C_{3-11} гетероциклический OC_{3-8} циклоалкил, SC_{3-8} циклоалкил, NHC_{3-8} циклоалкил, $N(C_{3-8}$ циклоалкил) $_2$, $N(C_{3-8}$ циклоалкил)(C_{1-8} алкил), OH, NH_2 , SH, SO_2C_{1-8} алкил, $P(O)(OC_{1-8}$ алкил)(C_{1-8} алкил), $P(O)(OC_{1-8}$ алкил) $_2$, $CC-C_{1-8}$ алкил, CCH, $CH=CH(C_{1-8}$ алкил), $C(C_{1-8}$ алкил)= $CH(C_{1-8}$ алкил), $C(C_{1-8}$ алкил)= $C(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$ алкил) $_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$ алкил) $_2$, COC_{1-8} алкил, CO_2H , галоген, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , SO_2NHC_{1-8} алкил, $SO_2N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $SONHC_{1-8}$ алкил, $SON(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $CONHC_{1-8}$ алкил, $CON(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $N(C_{1-8}$ алкил)CONH(C_{1-8} алкил), $N(C_{1-8}$ алкил)CON(C_{1-8} алкил) $_2$, $NHCONH(C_{1-8}$ алкил), $NHCON(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$ алкил) $SO_2NH(C_{1-8}$ алкил), $N(C_{1-8}$ алкил) $SO_2N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $NH SO_2NH(C_{1-8}$ алкил), $NH SO_2N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, или $NH SO_2NH_2$.

[00100] В определенных вариантах осуществления q равно целому числу большему или равному 1.

[00101] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, например, где q линкера больше 2, $(A^L)_q$ представляет собой группу, которая представляет собой A^L_1 и $(A^L)_q$ где линкер связывает PTM с ULM.

[00102] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, например, где q линкера равно 2, A^L_2 представляет собой группу, которая связана с A^L_1 и с ULM.

[00103] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, например, где q линкера равно 1, структура линкерной группы L представляет собой $-A^L_1-$, и A^L_1 представляет собой группу, которая соединяет фрагмент ULM с фрагментом PTM.

[00104] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) включает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:

$-NR(CH_2)_n-(\text{низший алкил})-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{низший алкил})-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{низший алкил})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{низший алкил})-(\text{низший алкил})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{циклоалкил})-(\text{низший алкил})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{гетероциклоалкил})-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{низший алкил})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{гетероциклоалкил})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-\text{Арил}-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{гетероарил})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{цикло алкил})-O-$ $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{гетероарил})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{цикло алкил})-O-\text{Арил}-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{низший алкил})-NH-\text{Арил}-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{низший алкил})-O-\text{Арил}-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-\text{циклоалкил}-O-\text{Арил}-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-\text{циклоалкил}-O-(\text{гетероарил})-$, $-NR(CH_2CH_2)_n-(\text{циклоалкил})-O-(\text{гетероциклический})-CH_2$, $-NR(CH_2CH_2)_n-(\text{гетероциклический})-(\text{гетероциклический})-CH_2$, и $-N(R_1R_2)-(\text{гетероциклический})-CH_2$; где

n линкера может быть от 0 до 10;

R линкера может представлять собой H или низший алкил; а также

R1 и R2 линкера могут образовывать кольцо с соединительным N.

[00105] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀ алкил (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, или C₅₀ алкил и включая все подразумеваемые поддиапазоны, например, C₁-C₁₀, C₁-C₂₀; C₂-C₁₀, C₂-C₂₀; C₁₀-C₂₀, C₁₀-C₅₀ и т. д.), где каждый углерод необязательно замещен или заменен (1) гетероатомом, выбранным из атомов N, O, S, P или Si, который имеет подходящее количество атомов водорода, замещений или того и другого для полной валентности, (2) необязательно замещенный циклоалкил или бициклический циклоалкил, (3) необязательно замещенный гетероциклоалкил или бициклический гетероциклоалкил, (4) необязательно замещенный арил или бициклический арил, или (5) необязательно замещенный гетероарил или бициклический гетероарил, при условии, что отсутствует гетероатом-гетероатом связывание (например, ни один гетероатом не связан ковалентно или не расположен рядом). В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) не имеет связи гетероатом-гетероатом (например, никакие гетероатомы не связаны ковалентно или не расположены рядом друг с другом).

[00106] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀ алкил (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, or C₅₀ алкил), где:

каждый углерод необязательно независимо замещен или заменен на CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₅₋₁₃спироциклоалкил, необязательно замещенный 1-9 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₃₋₁₁гетероциклил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₅₋₁₃спирогетероциклил, необязательно замещенный 1-8 R^{L1} и/или R^{L2} группами, арил, необязательно замещенный 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, или гетероарил, необязательно замещенный 0-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, где R^{L1} или R^{L2}, каждый независимо, необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильной и/или гетероциклильной части, необязательно замещенной 1-4 R^{L5} группами; и

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} каждый независимо представляют собой H, галоген, C₁₋₈алкил, OC₁₋₈алкил, SC₁₋₈алкил, NHC₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, C₃₋₁₁циклоалкил, арил, гетероарил, C₃₋₁₁гетероциклил, OC₃₋₈циклоалкил, SC₃₋₈циклоалкил, NHC₃₋₈циклоалкил, N(C₃₋₈циклоалкил)₂, N(C₃₋₈циклоалкил)(C₁₋₈алкил), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈алкил, P(O)(OC₁₋₈алкил)(C₁₋₈алкил), P(O)(OC₁₋₈алкил)₂, CC-C₁₋₈алкил, CCH, CH=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=C(C₁₋₈алкил)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈алкил)₃, Si(OH)(C₁₋

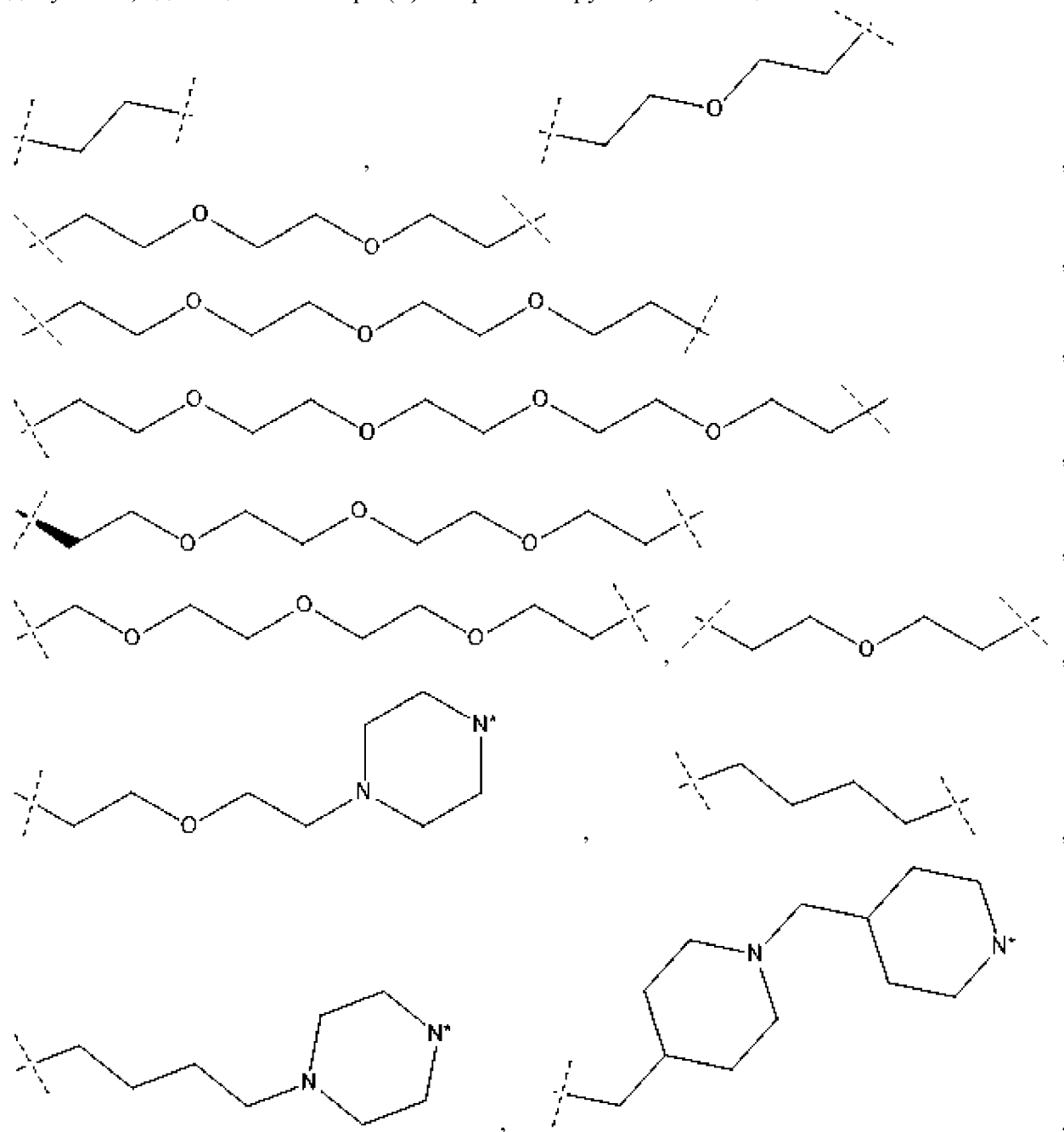
алкил)₂, COC₁₋₈алкил, CO₂H, галоген, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈алкил, SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, SONHC₁₋₈алкил, SON(C₁₋₈алкил)₂, CONHC₁₋₈алкил, CON(C₁₋₈алкил)₂, N(C₁₋₈алкил)CONH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)CON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH(C₁₋₈алкил), NHCON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈алкил)SO₂NH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил) SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈алкил), NH SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, или NH SO₂NH₂.

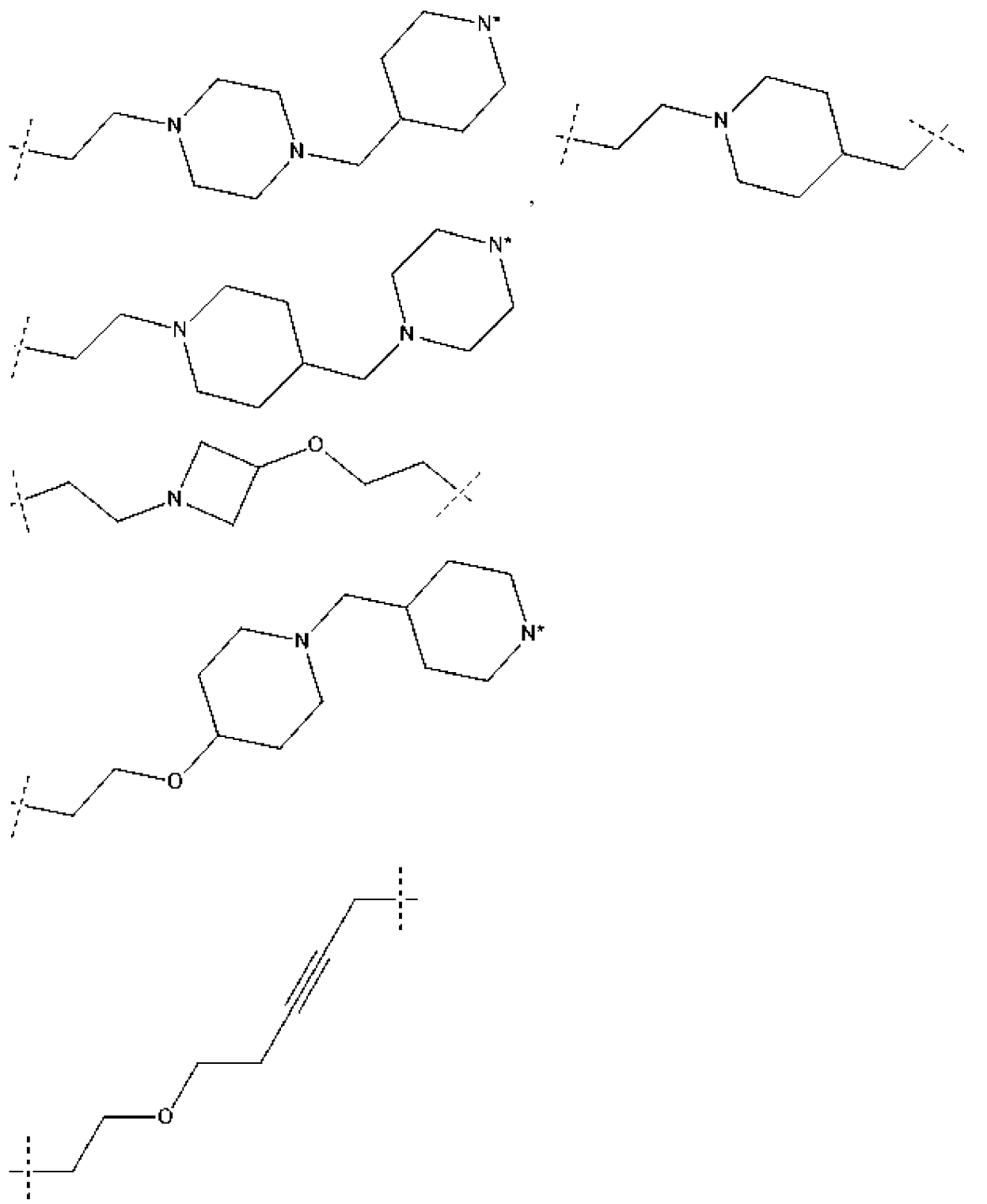
[00107] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкерная группа необязательно замещена необязательно замещенным C₁-C₅₀ алкилом (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, или C₅₀ алкилом, включая все подразумеваемые поддиапазоны, например, C1-C10, C1-C20, C2-C10, C2-20; C10-C20, C10-C50 и т.д.), где каждый атом углерода необязательно замещен или заменен: атомом O, N, S, P или Si, который имеет соответствующее количество атомов водорода, замещений (например, OH, галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, метокси и т.д.) или оба до полной валентности; необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5- или C6-арил) или бициклический арил (например, необязательно замещенный C5-C20-бициклический гетероарил); необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный C5 или C6 гетероарил) или бициклический гетероарил (например, необязательно замещенный гетероарил или бициклический гетероарил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, P и Si, который имеет подходящее число атомов водорода, замещений (например, OH, галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, метокси и т. д.) или того и другого до полной валентности); необязательно замещенный C1-C6 алкил; необязательно замещенный C1-C6 алкенил; необязательно замещенный C1-C6 алкинил; необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C7 циклоалкил) или бициклический циклоалкил (например, необязательно замещенный C5-C20 бициклический циклоалкил); или необязательно замещенный гетероциклоалкил (например, необязательно замещенная 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа) или бициклогетероалкил (например, необязательно замещенный гетероциклоалкил бициклогетероалкил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или Si атомов, которые имеют соответствующее количество атомов водорода, замещений (например, OH, галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, метокси и т. д.) или и то, и другое до полной валентности). В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, необязательно замещенный алкильный линкер необязательно замещен одним или несколькими OH, галогенами, линейным или разветвленным C1-C6 алкилом (таким как метил или этил), линейным или разветвленным C1-C6 галогеналкилом, линейным или разветвленным C1-C6 гидроксиалкилом или линейным или разветвленным C1-C6 алкокси (например, метокси).

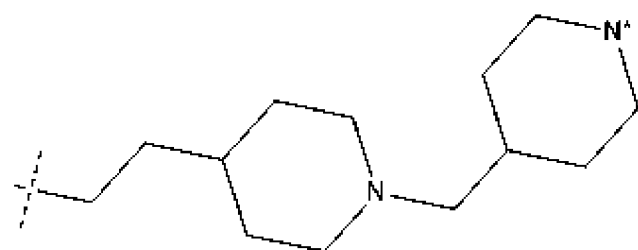
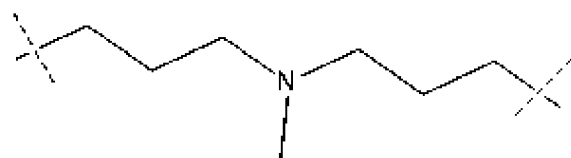
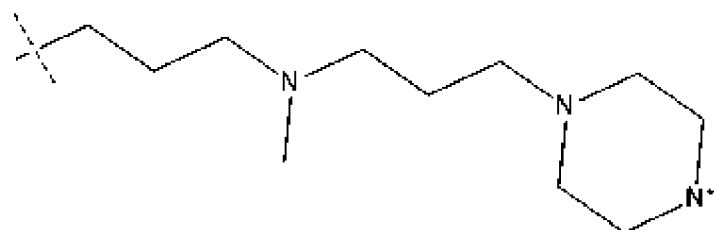
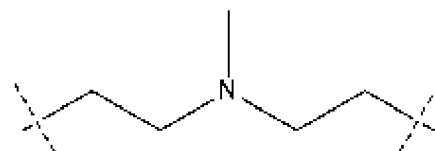
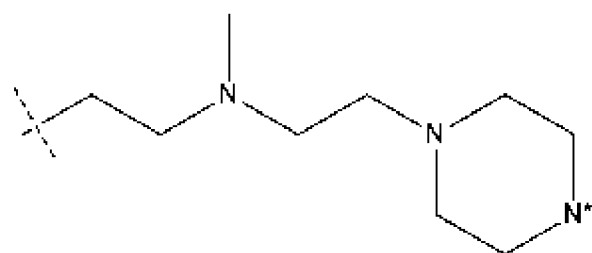
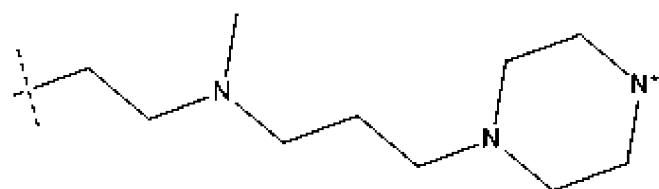
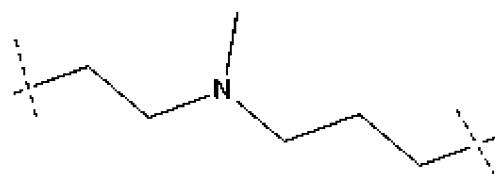
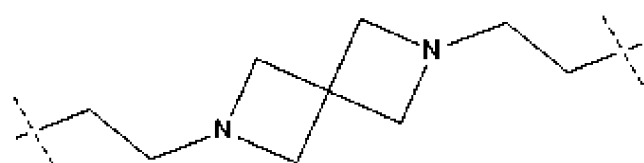
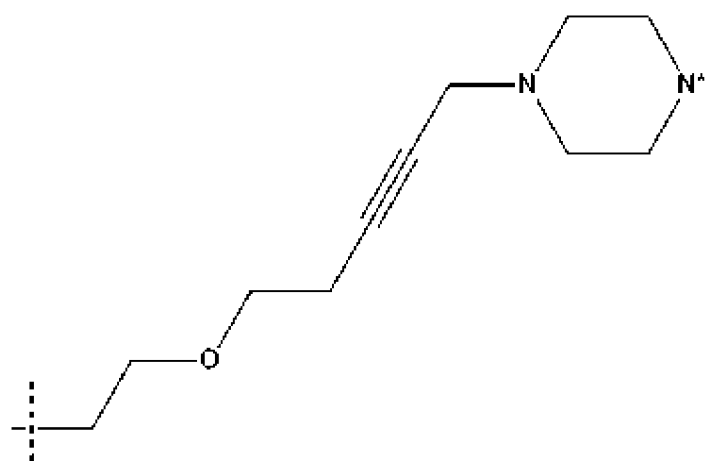
[00108] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) не имеет связи гетероатом-гетероатом (например, никакие гетероатомы не связаны ковалентно или не расположены рядом друг с другом).

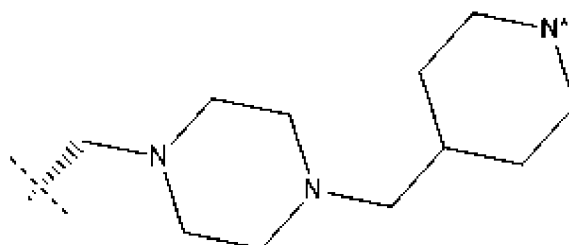
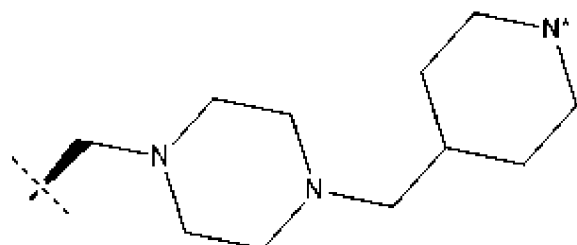
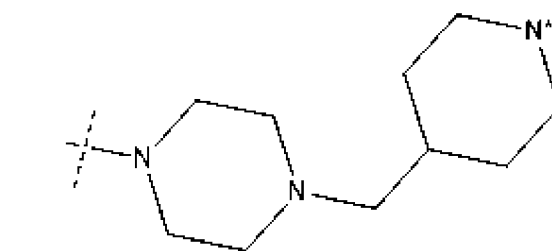
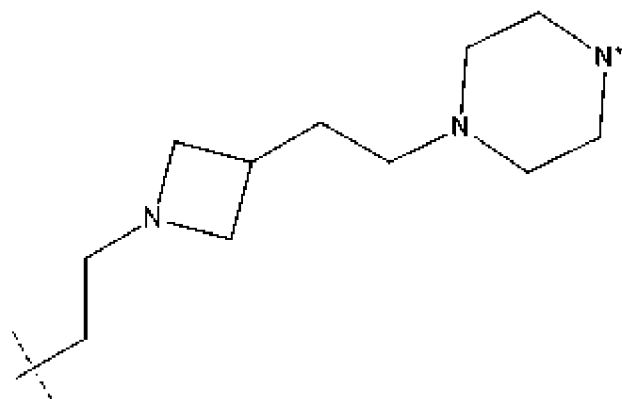
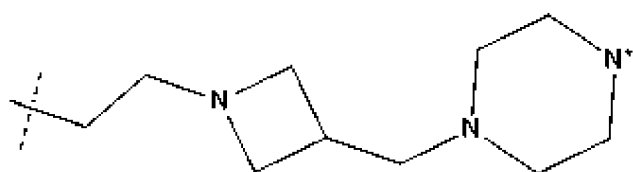
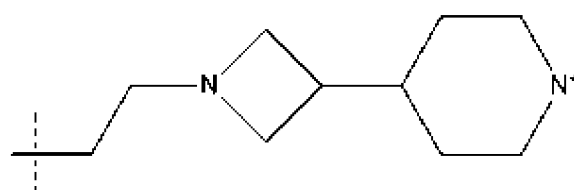
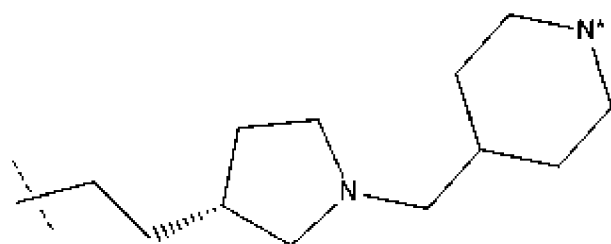
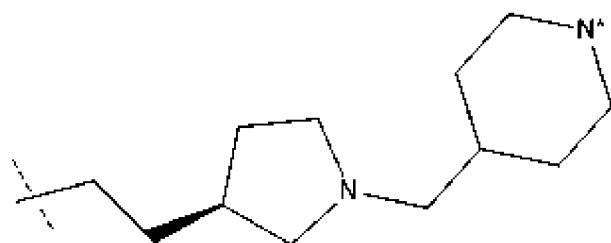
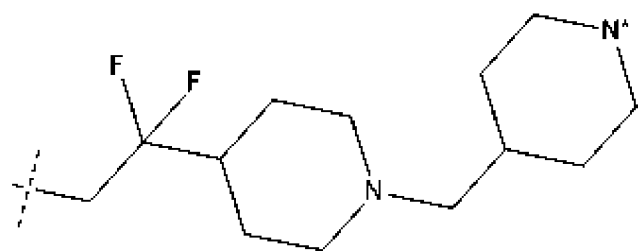
[00109] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) включает от около 1 до около 50 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50) единиц алкиленгликоля, которые необязательно замещены, где углерод или кислород могут быть замещены гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P, или Si с соответствующим количеством атомов водорода для полной валентности.

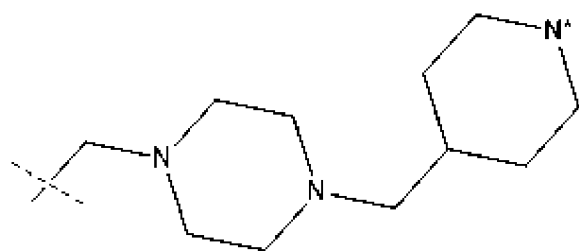
[00110] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из группы, состоящей из:



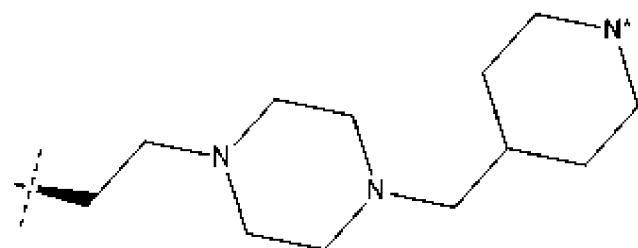




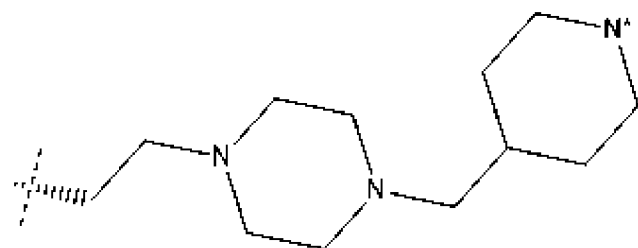




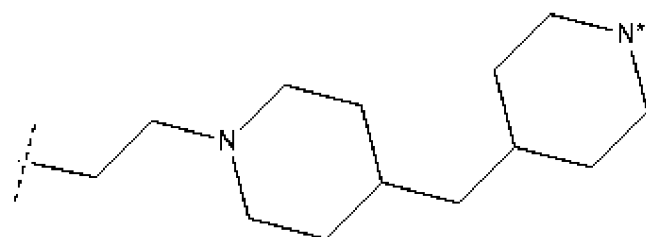
,



,

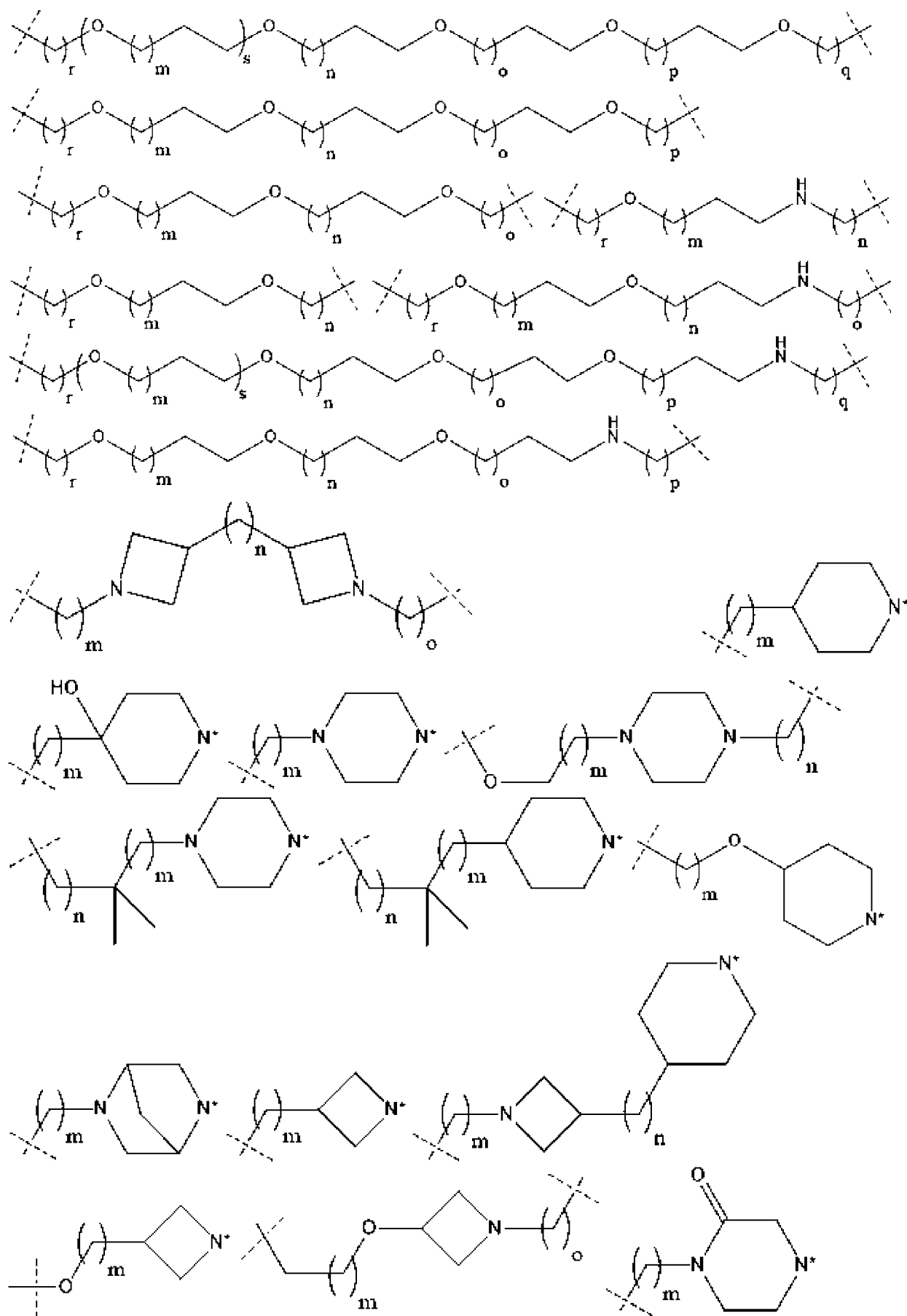


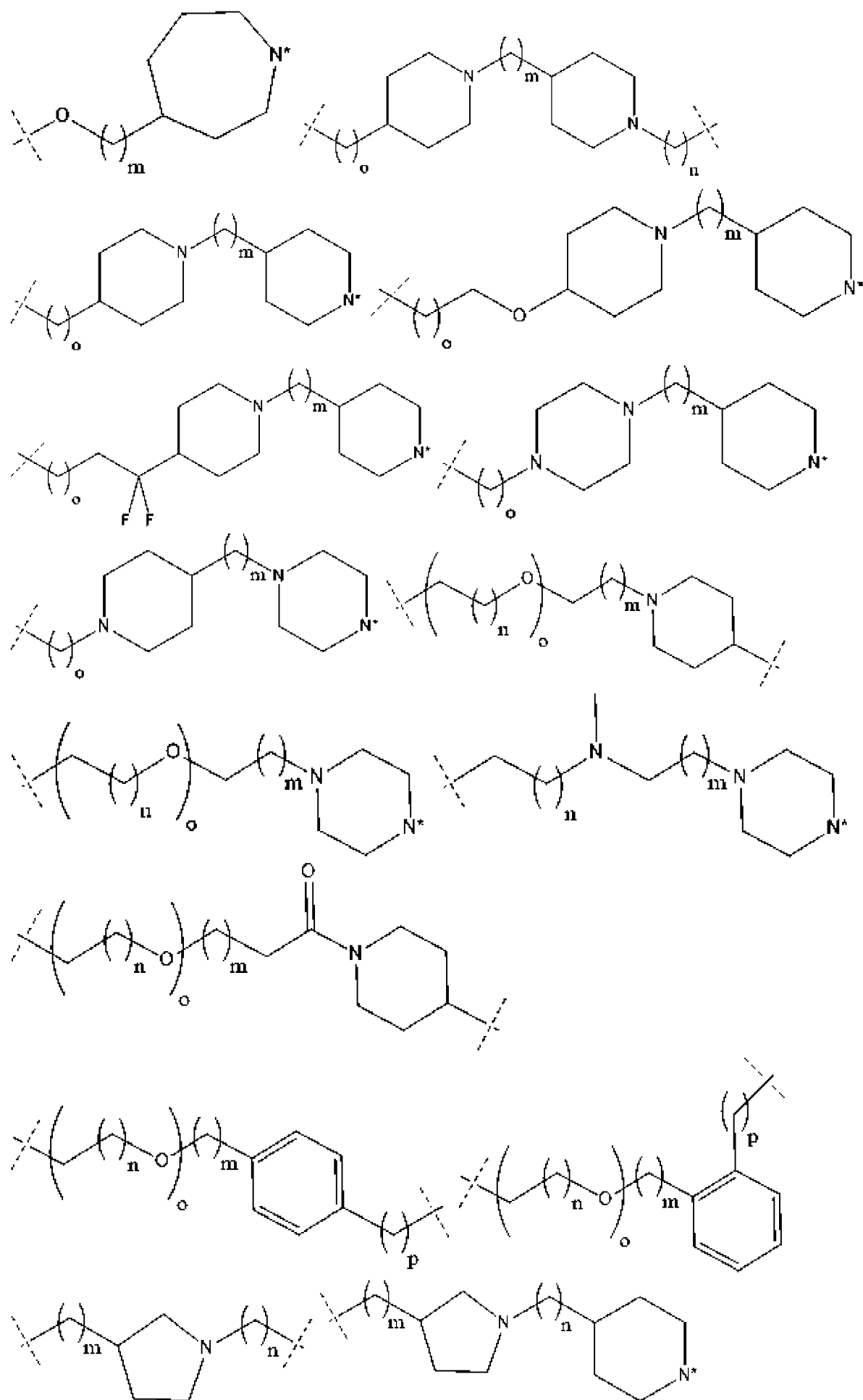
или

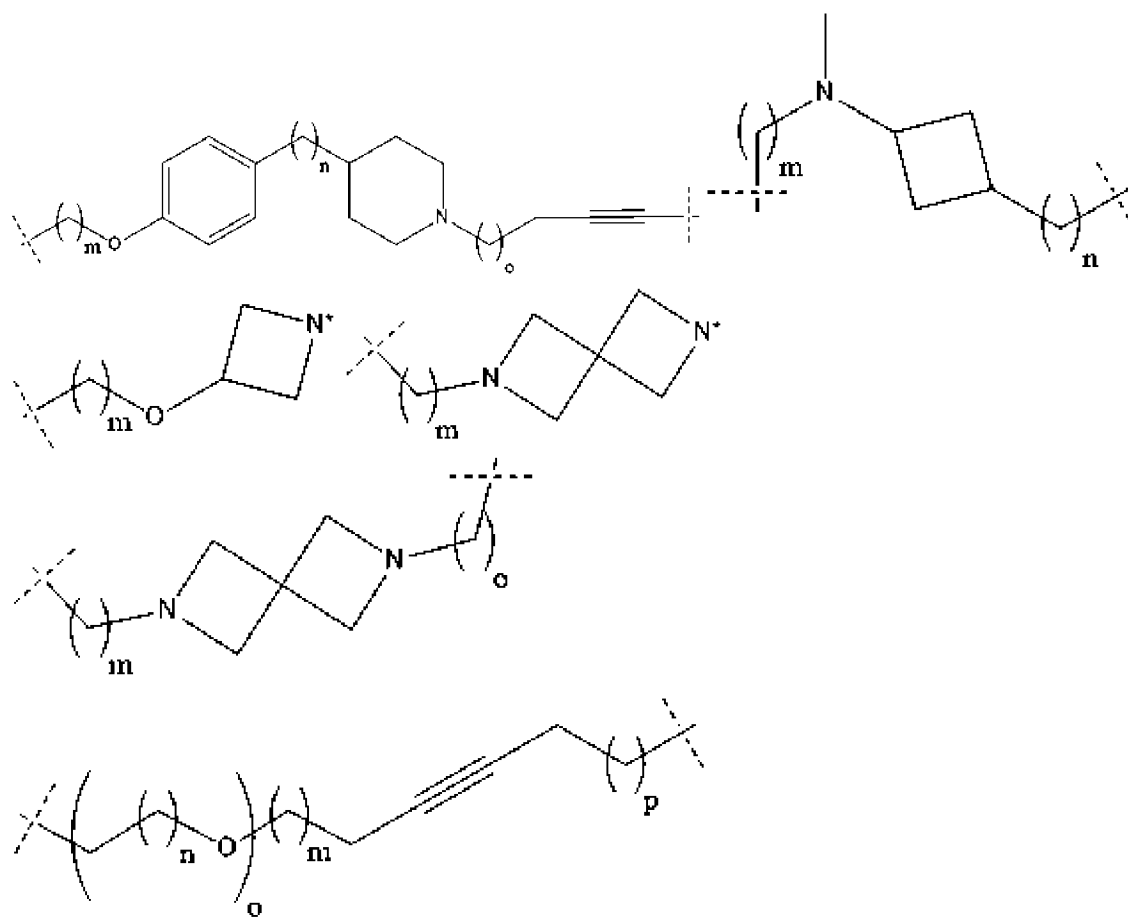


, где N* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с ULM или PTM, или который является общим с ULM или PTM.

[00111] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из группы, состоящей из:





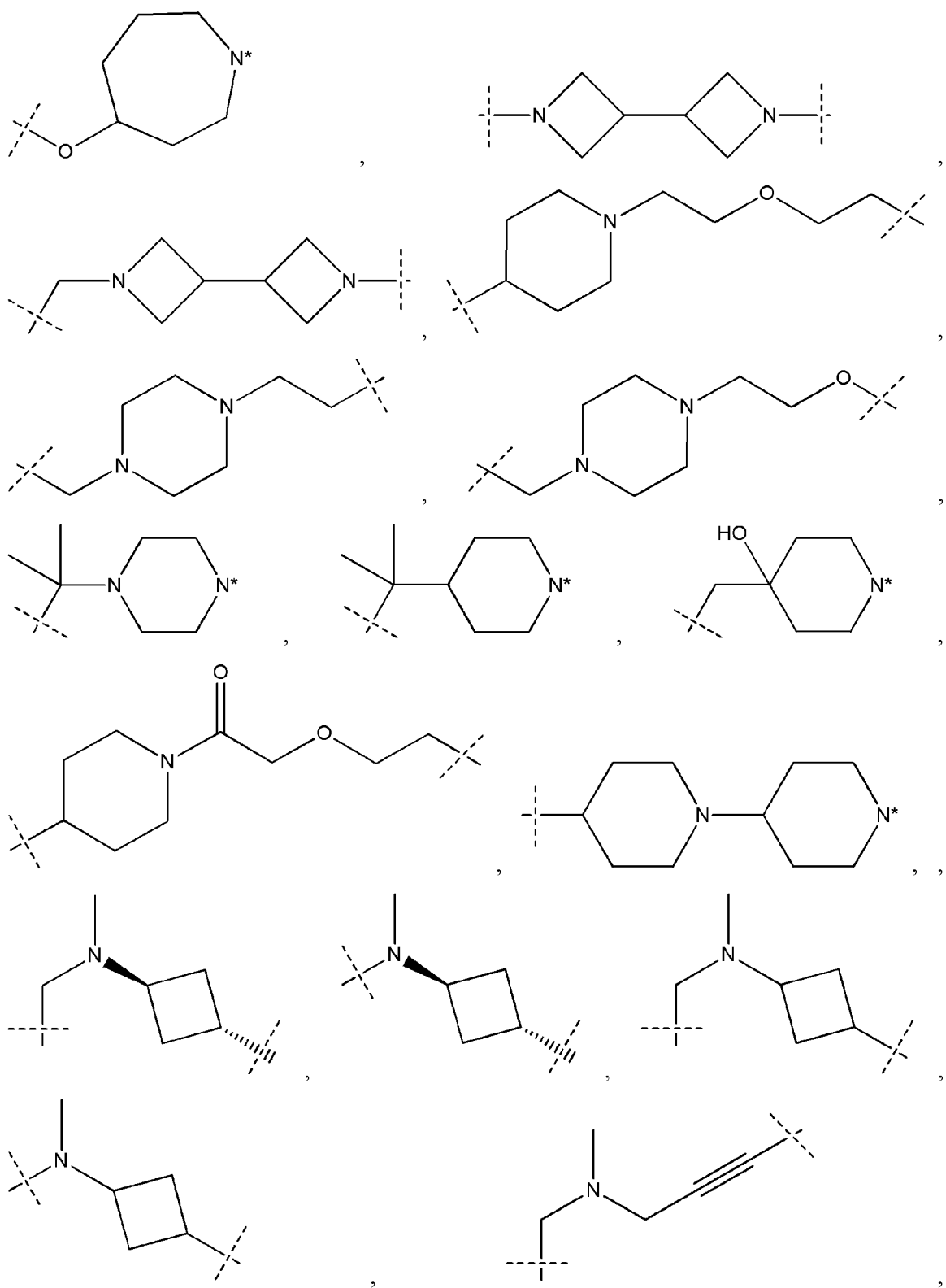


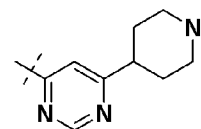
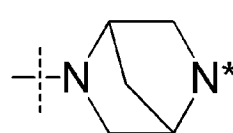
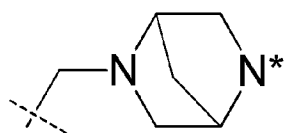
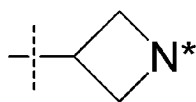
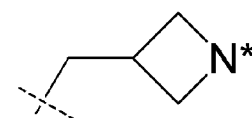
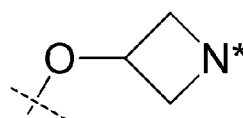
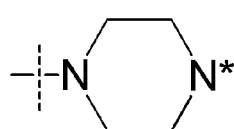
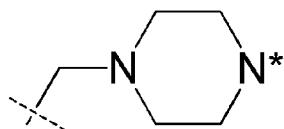
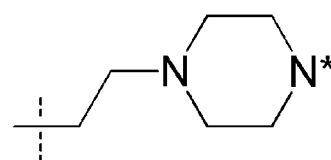
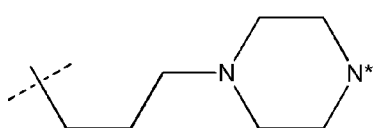
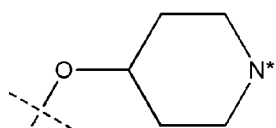
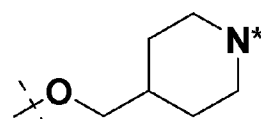
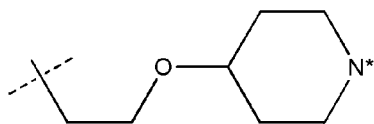
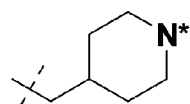
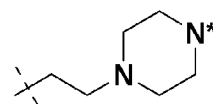
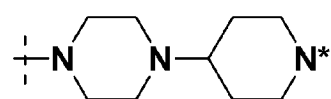
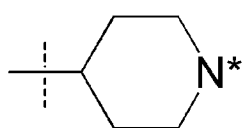
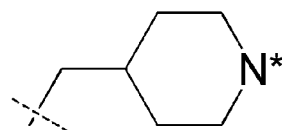
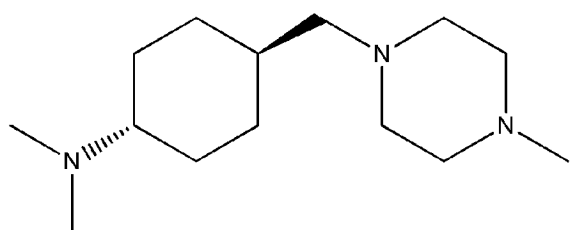
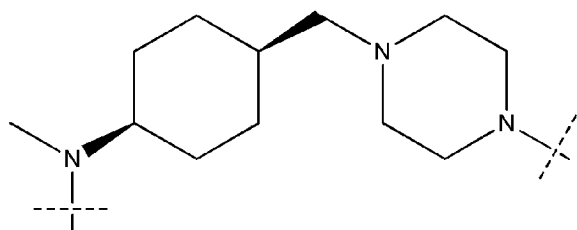
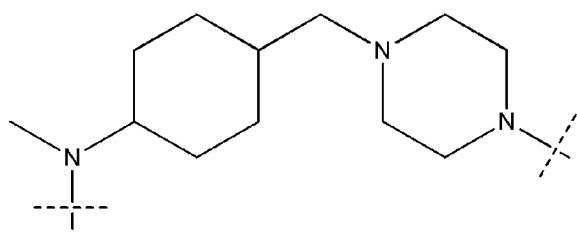
где:

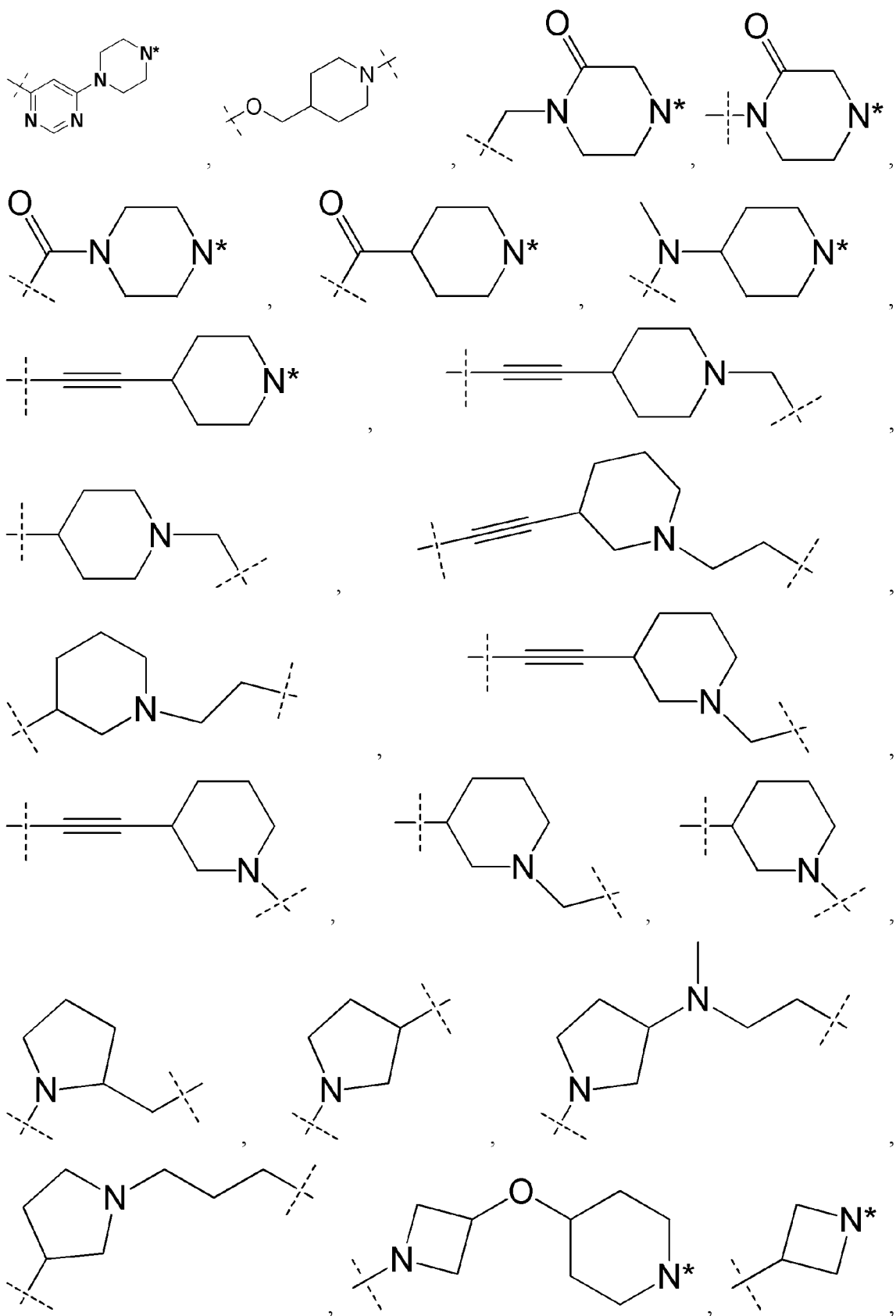
N^+ представляет собой атом азота, который ковалентно связан с ULM или PTM, или который является общим с ULM или PTM; и

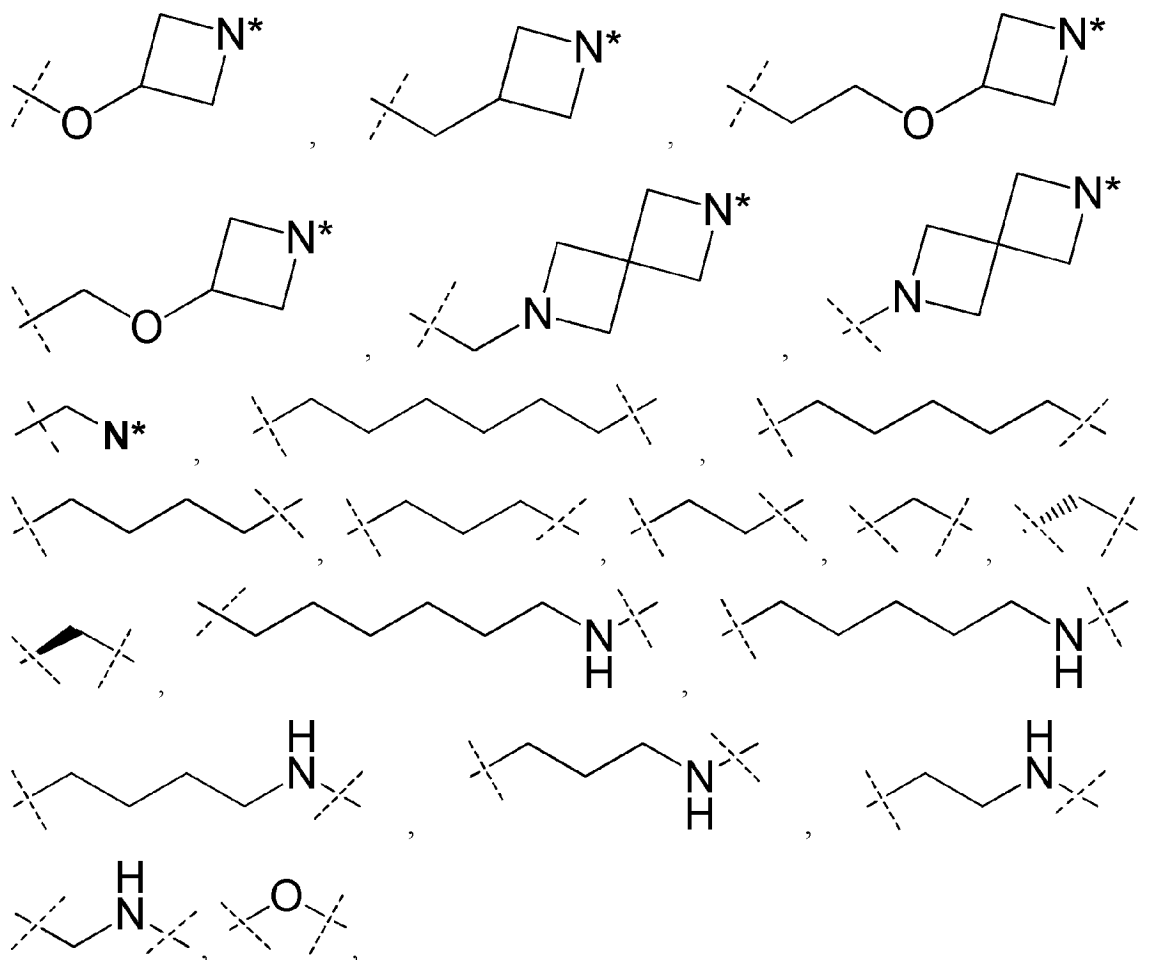
каждый m , n , o , p , q и r независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[00112] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из:



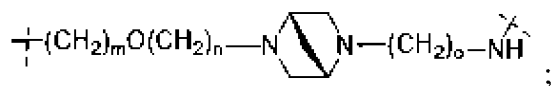
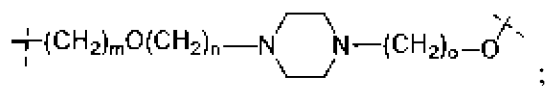
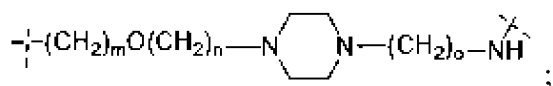
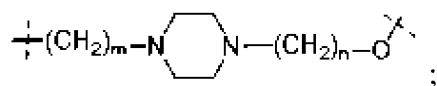
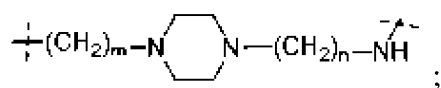
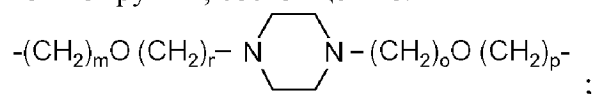


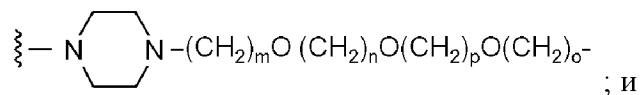




где N* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с ULN или PTM, или который является общим с ULN или PTM.

[00113] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) включает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:



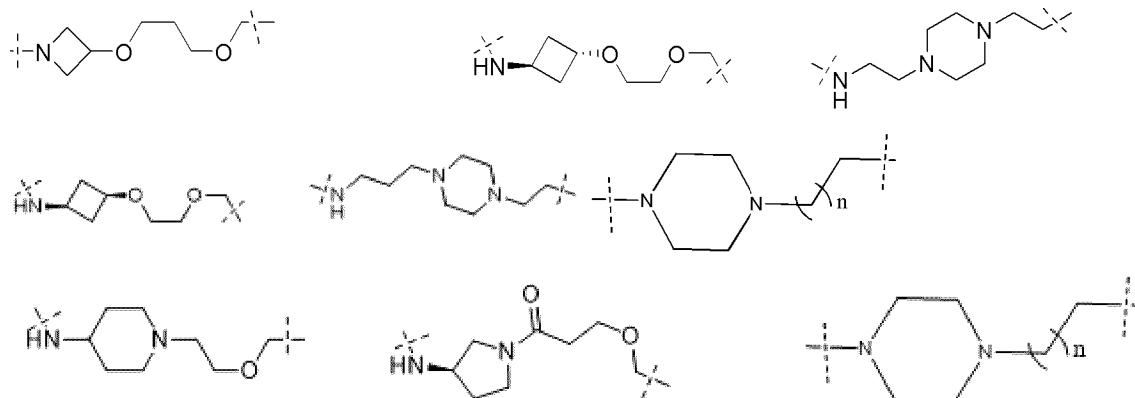


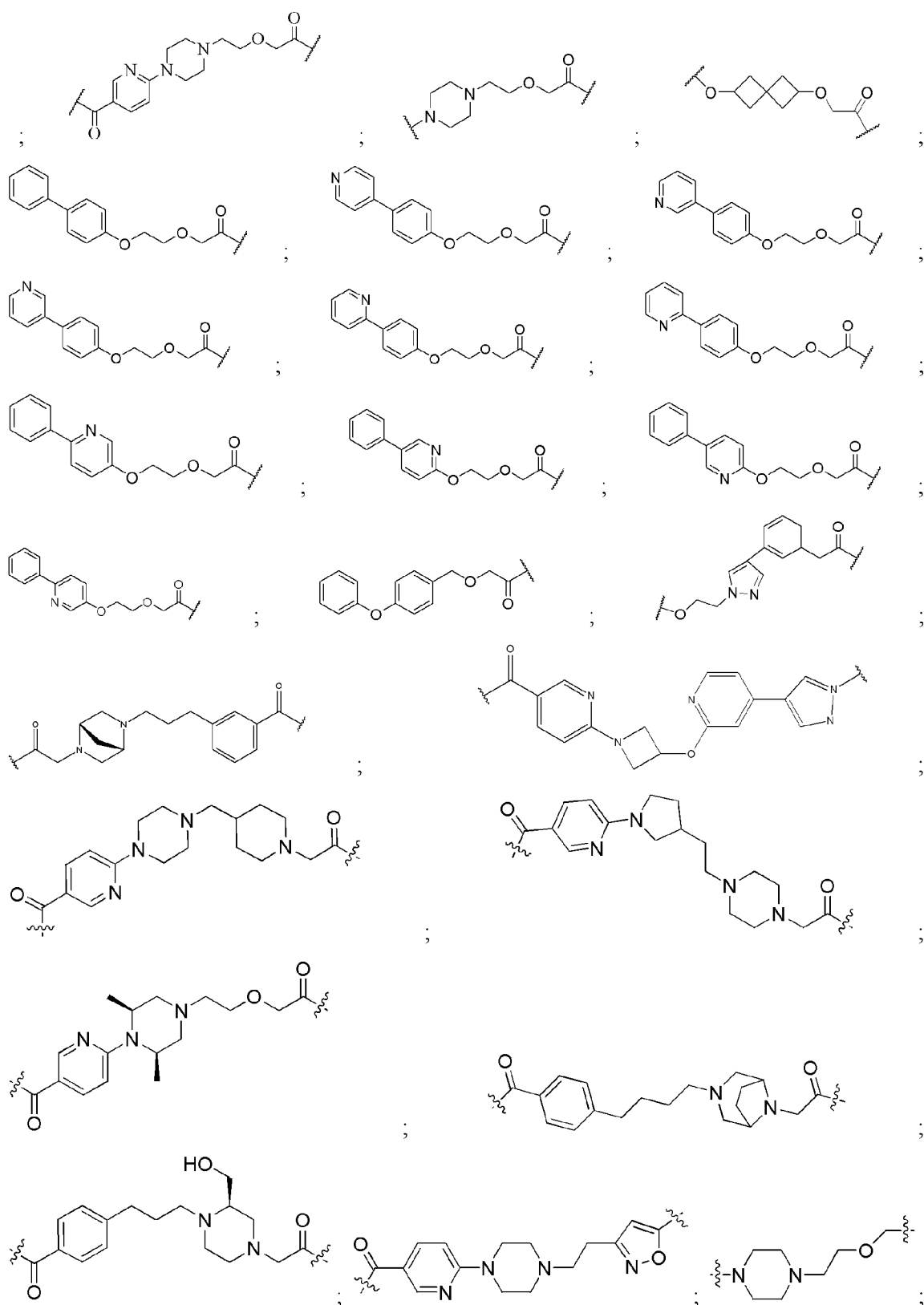
причем

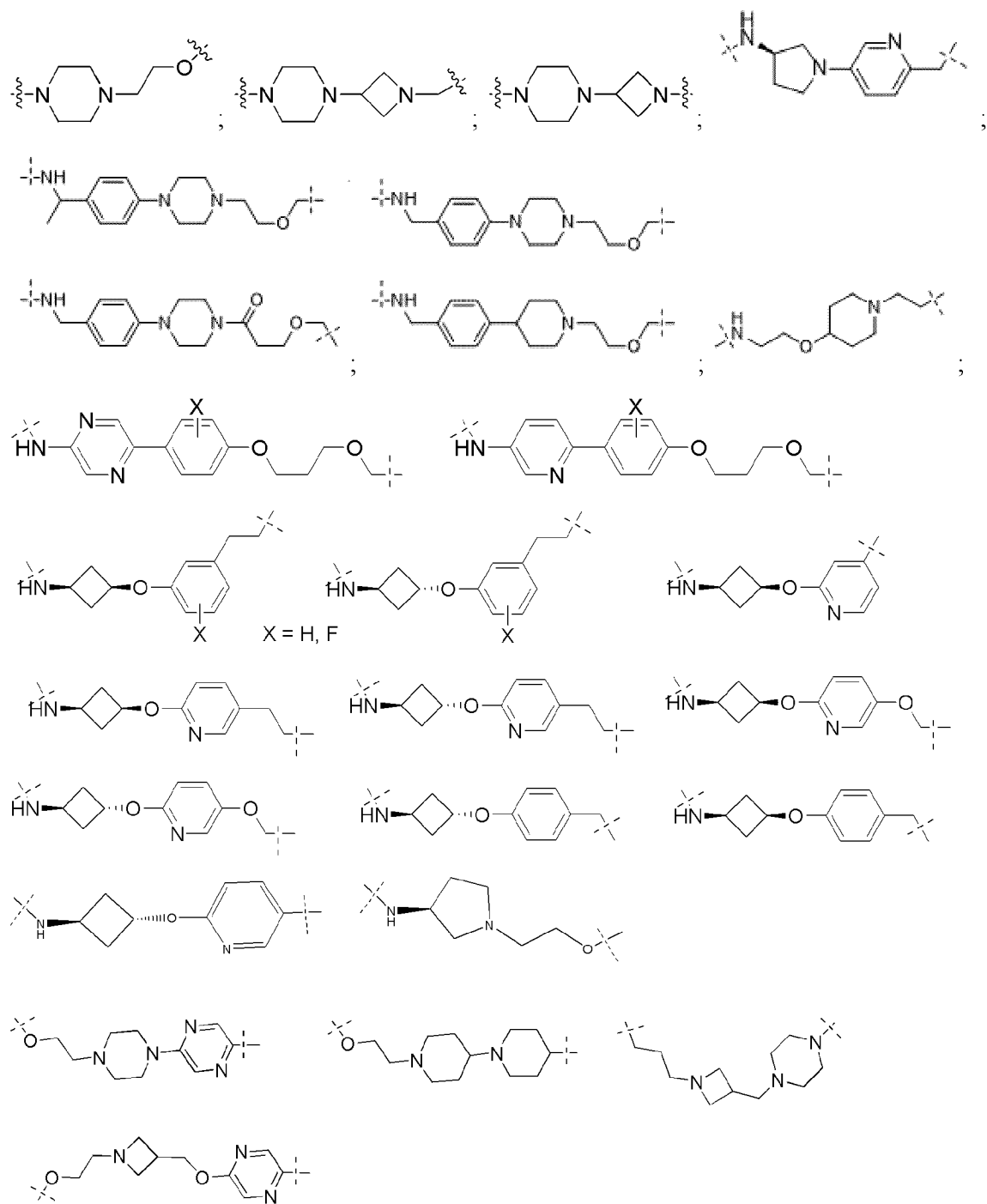
m, n, o, p, q и r линкера независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;

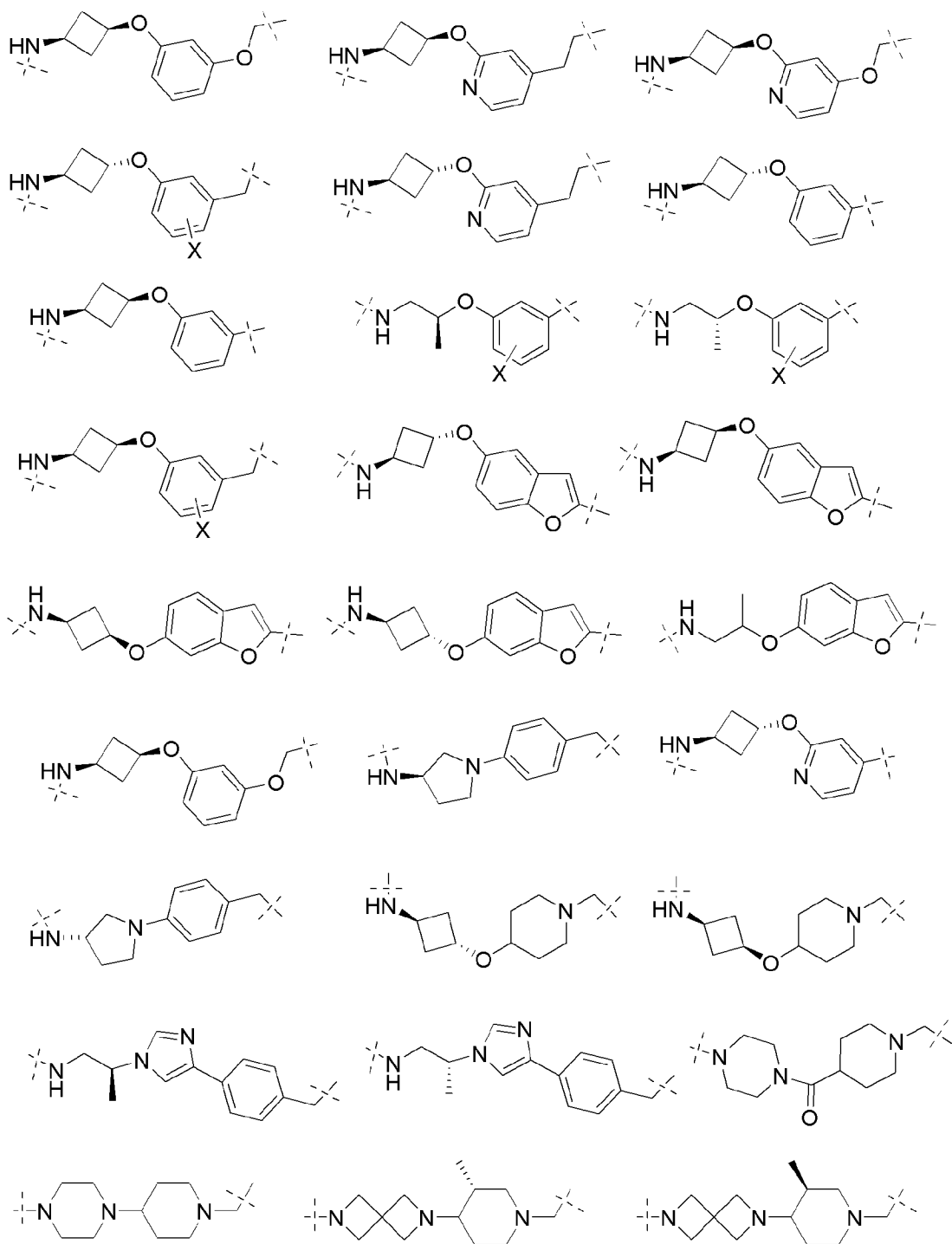
когда m, n, o, p, q и r равны нулю, связь N-O или O-O отсутствует,

Х линкера представляет собой Н или F;

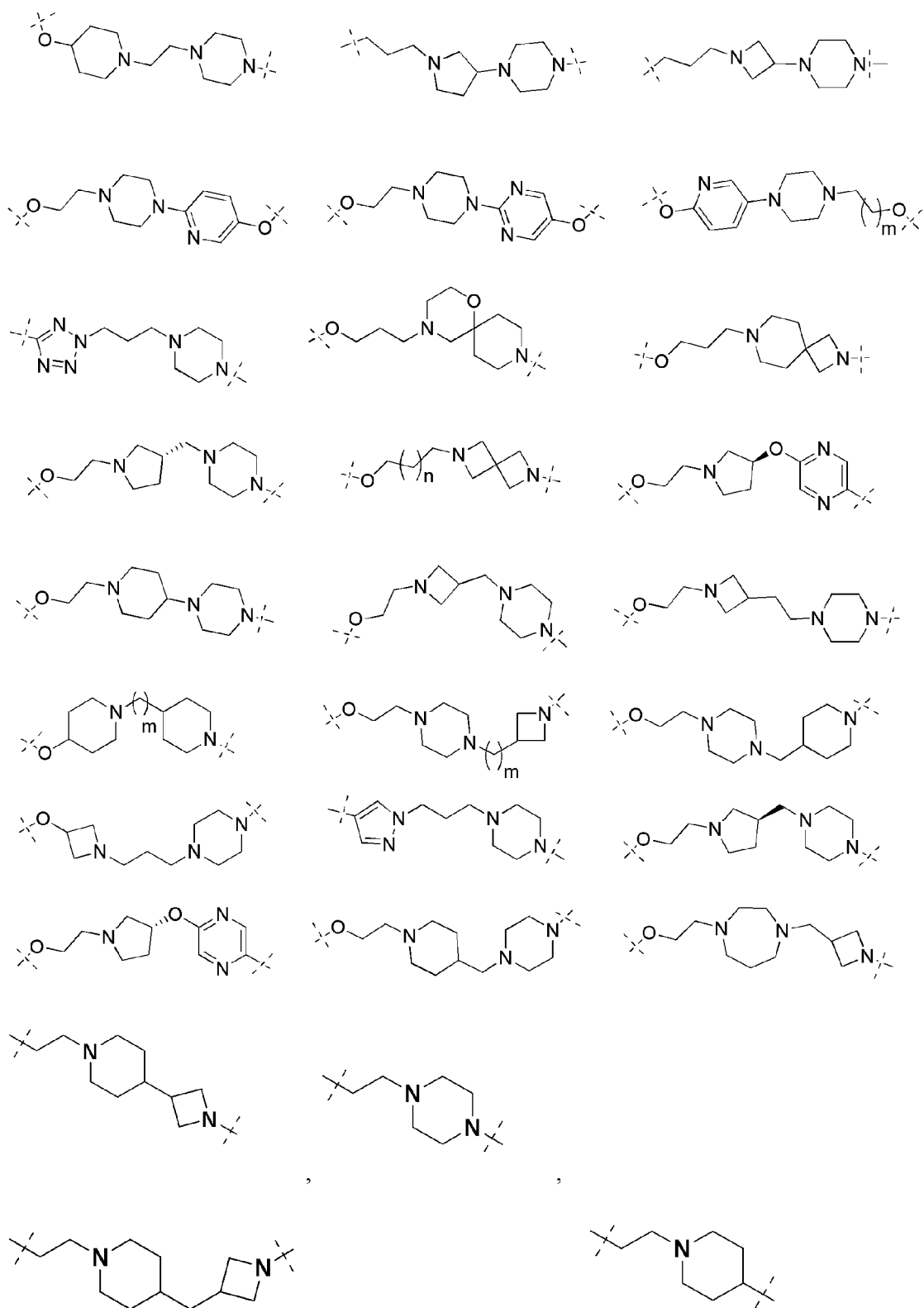


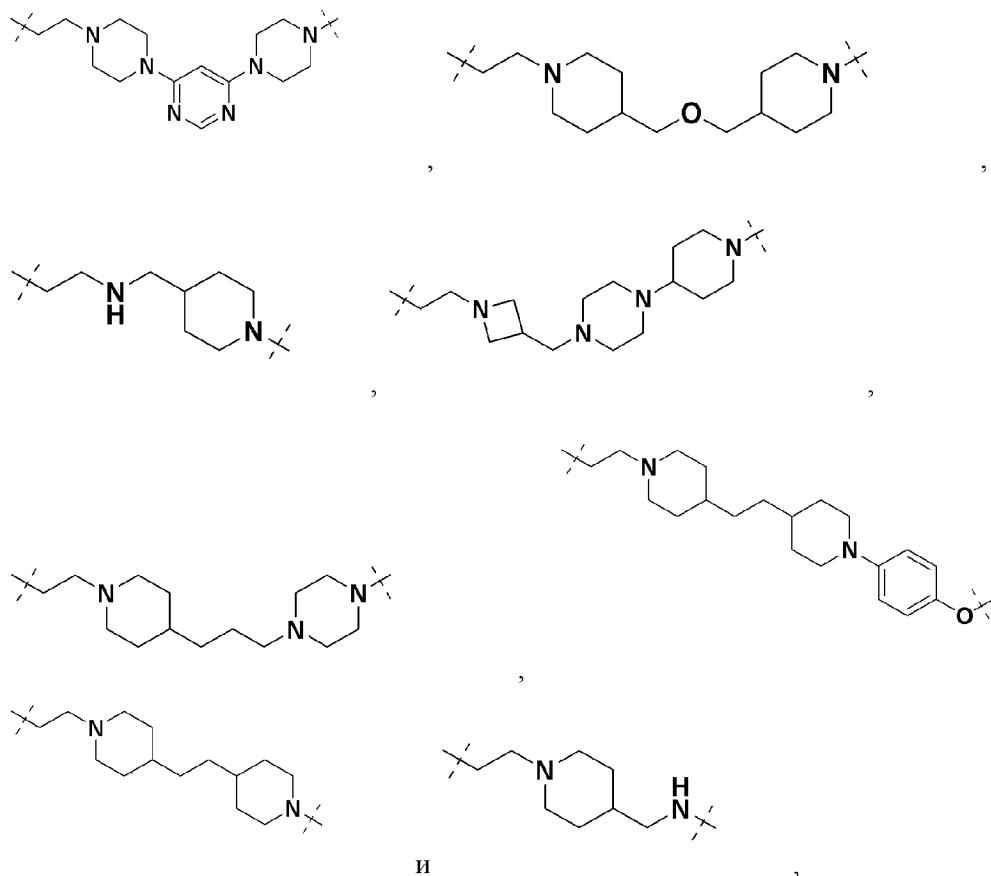






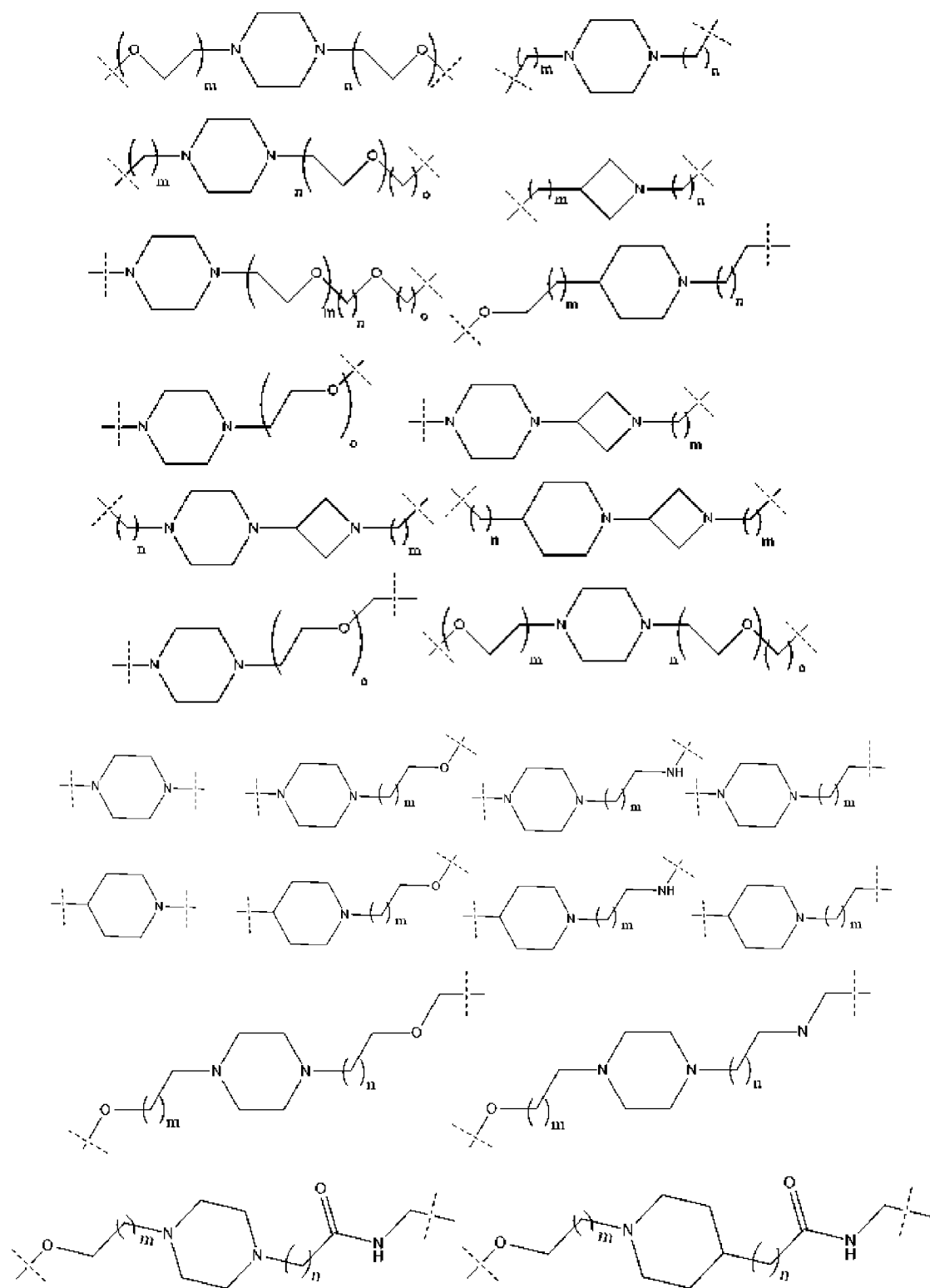
[00114] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из группы, состоящей из:

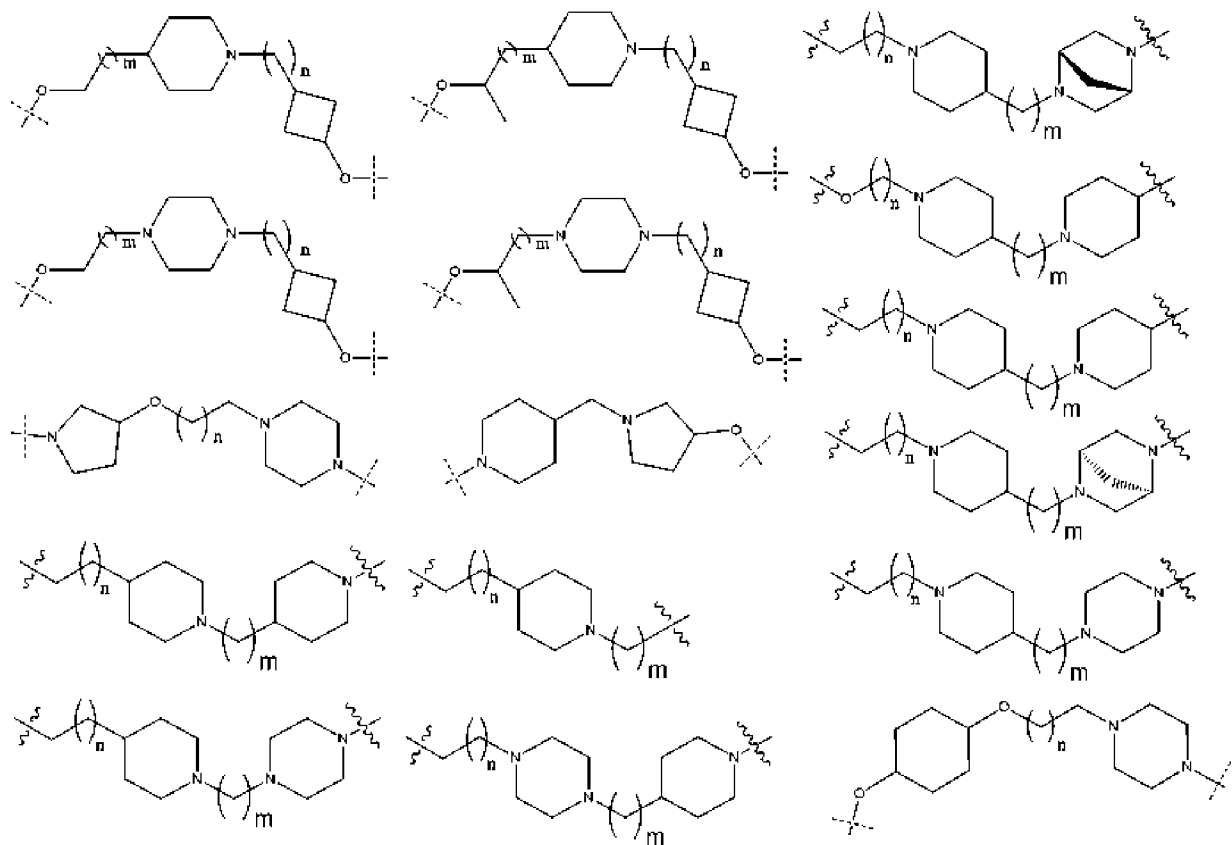


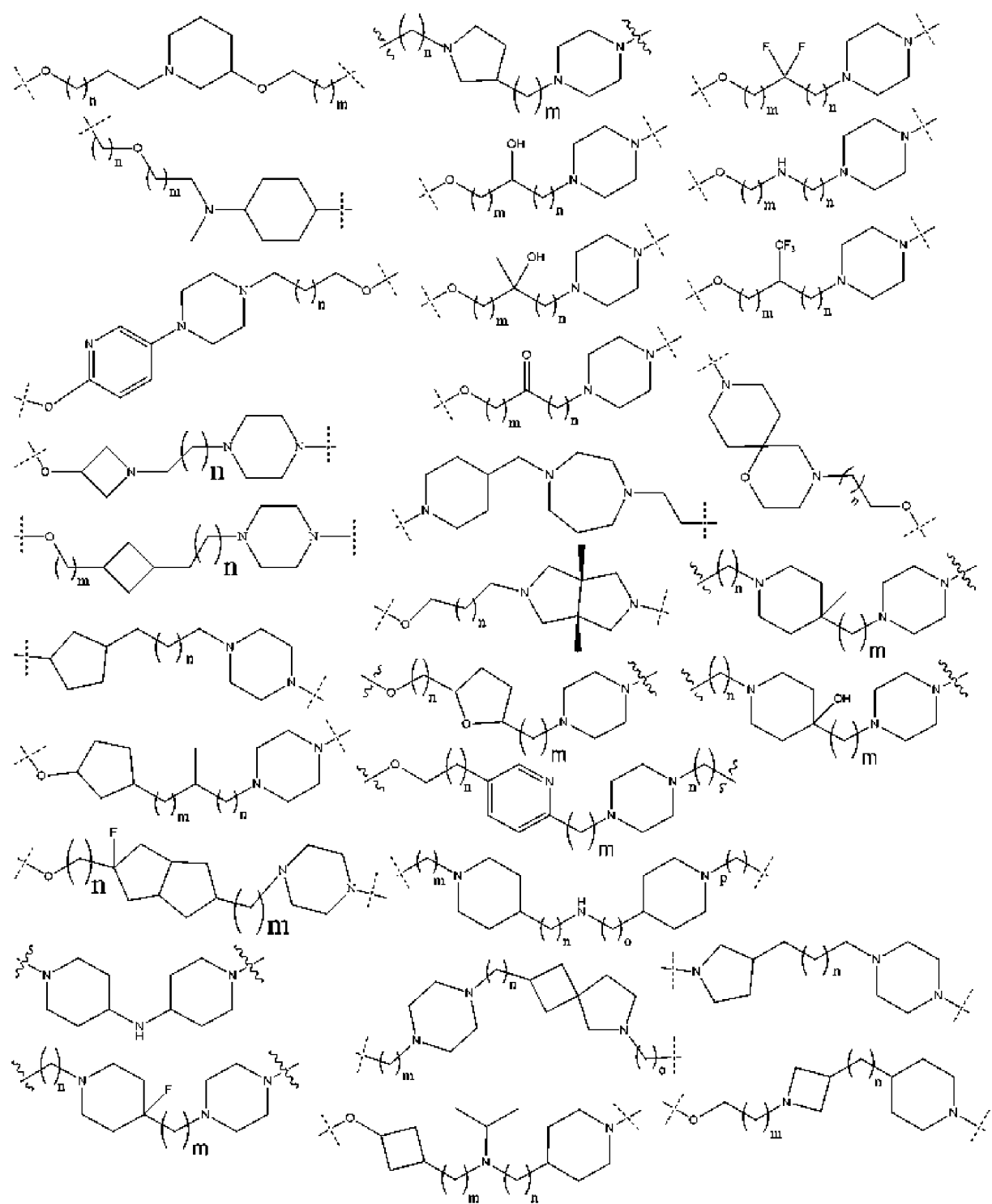


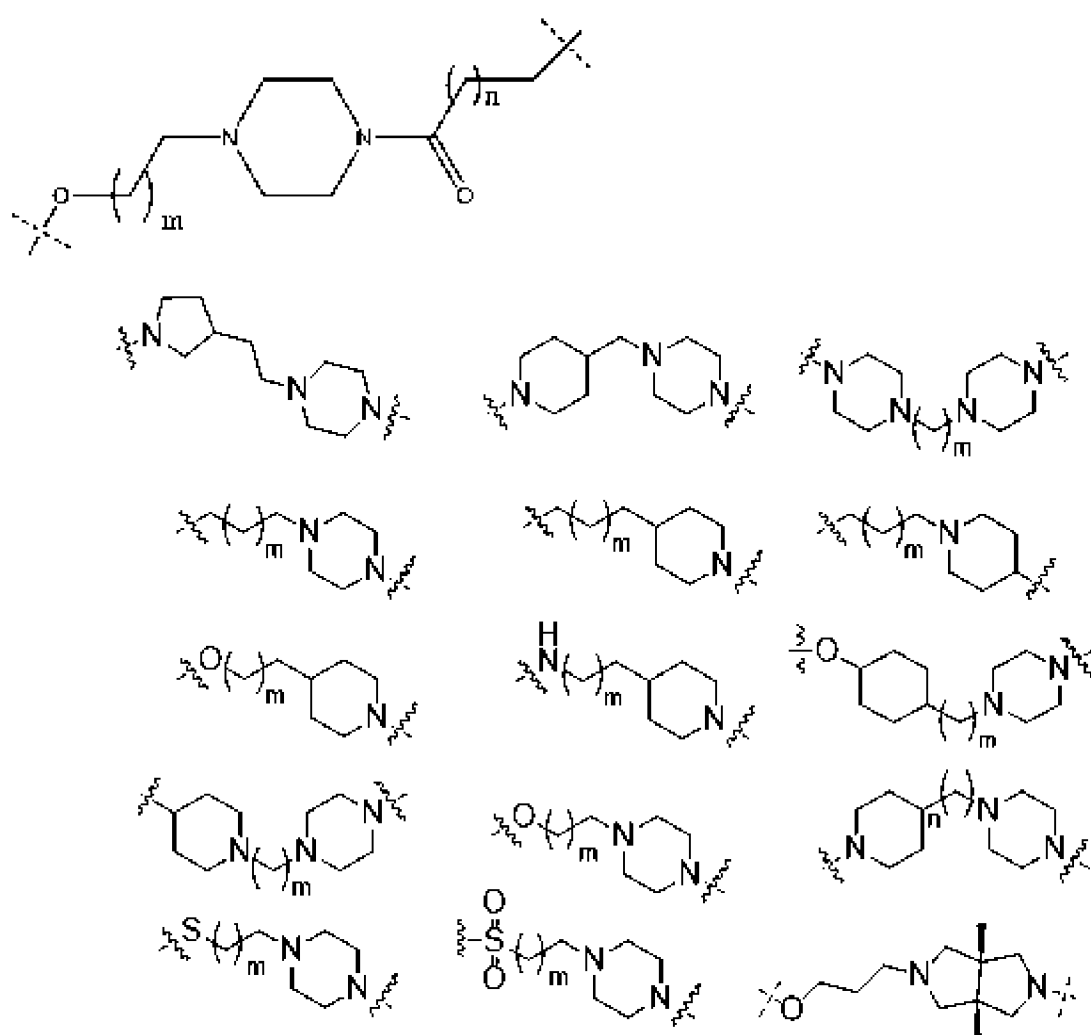
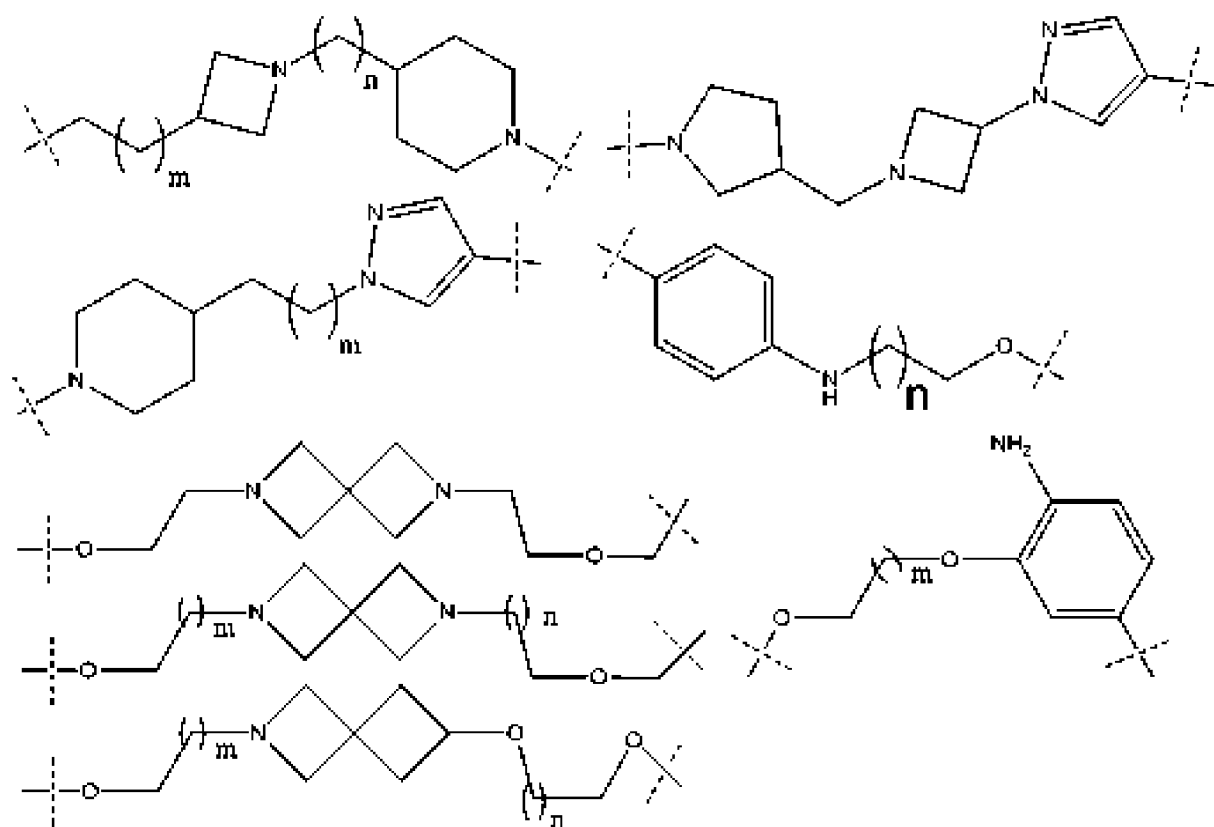
где каждый m и n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

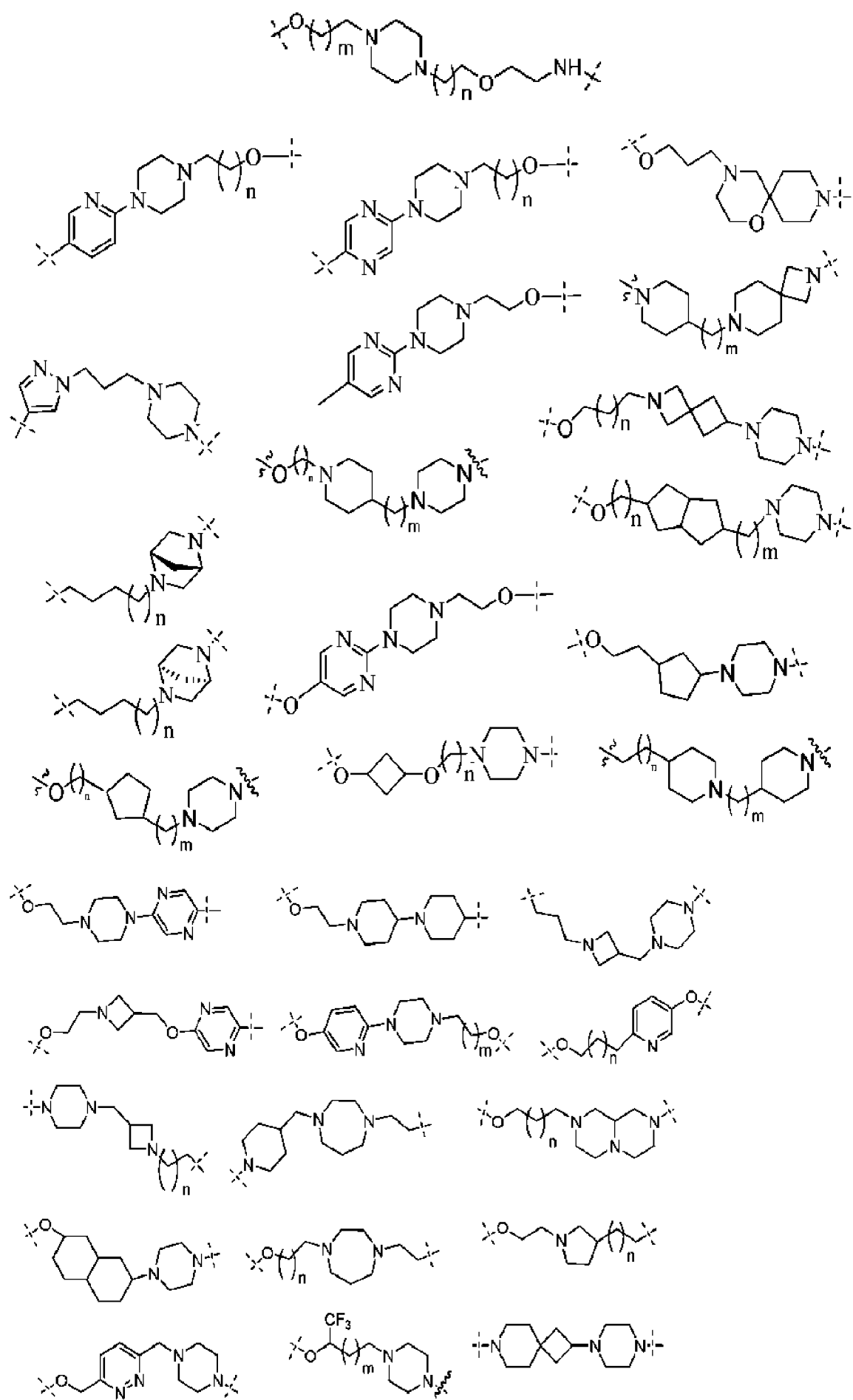
[00115] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из группы, состоящей из:

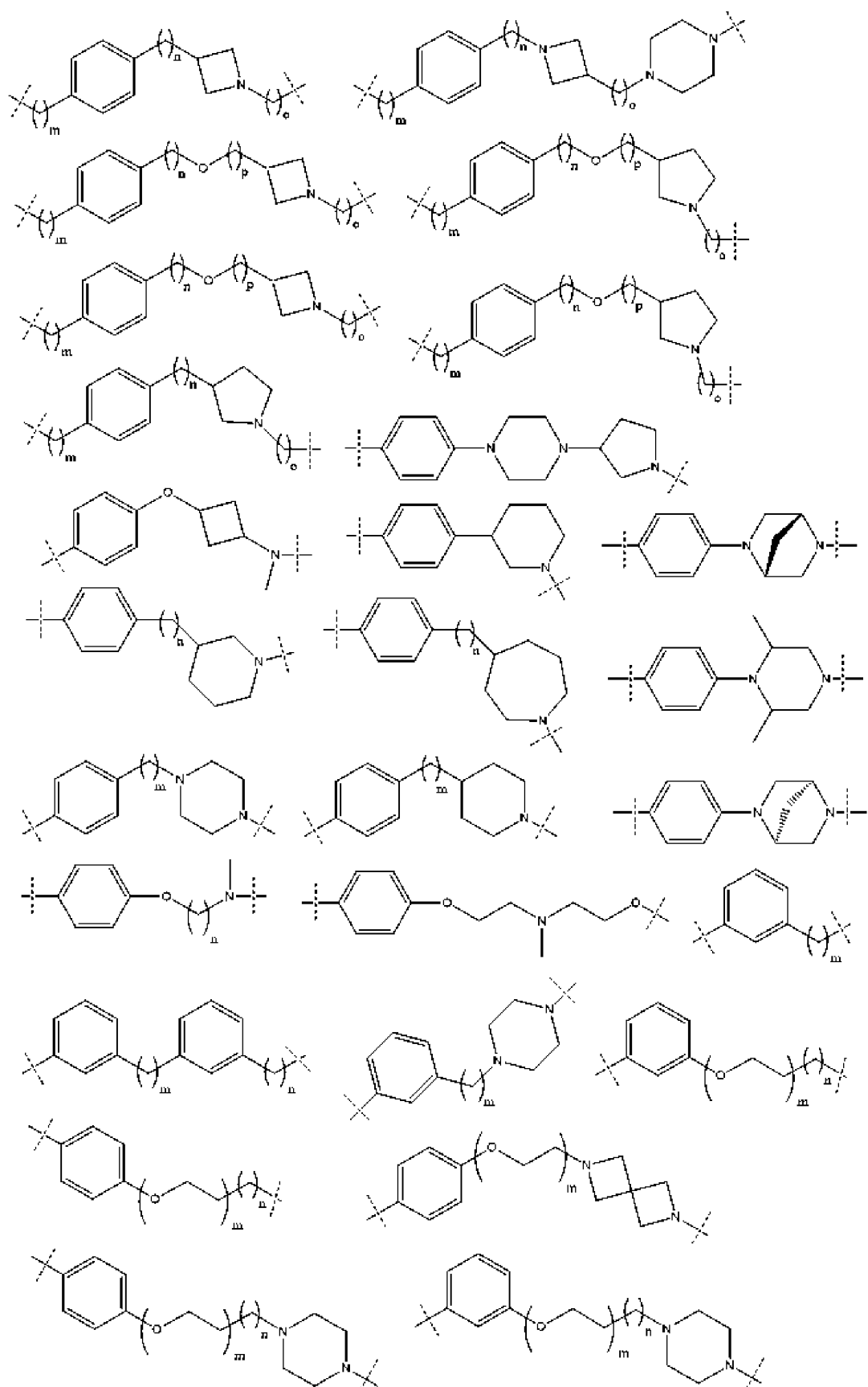


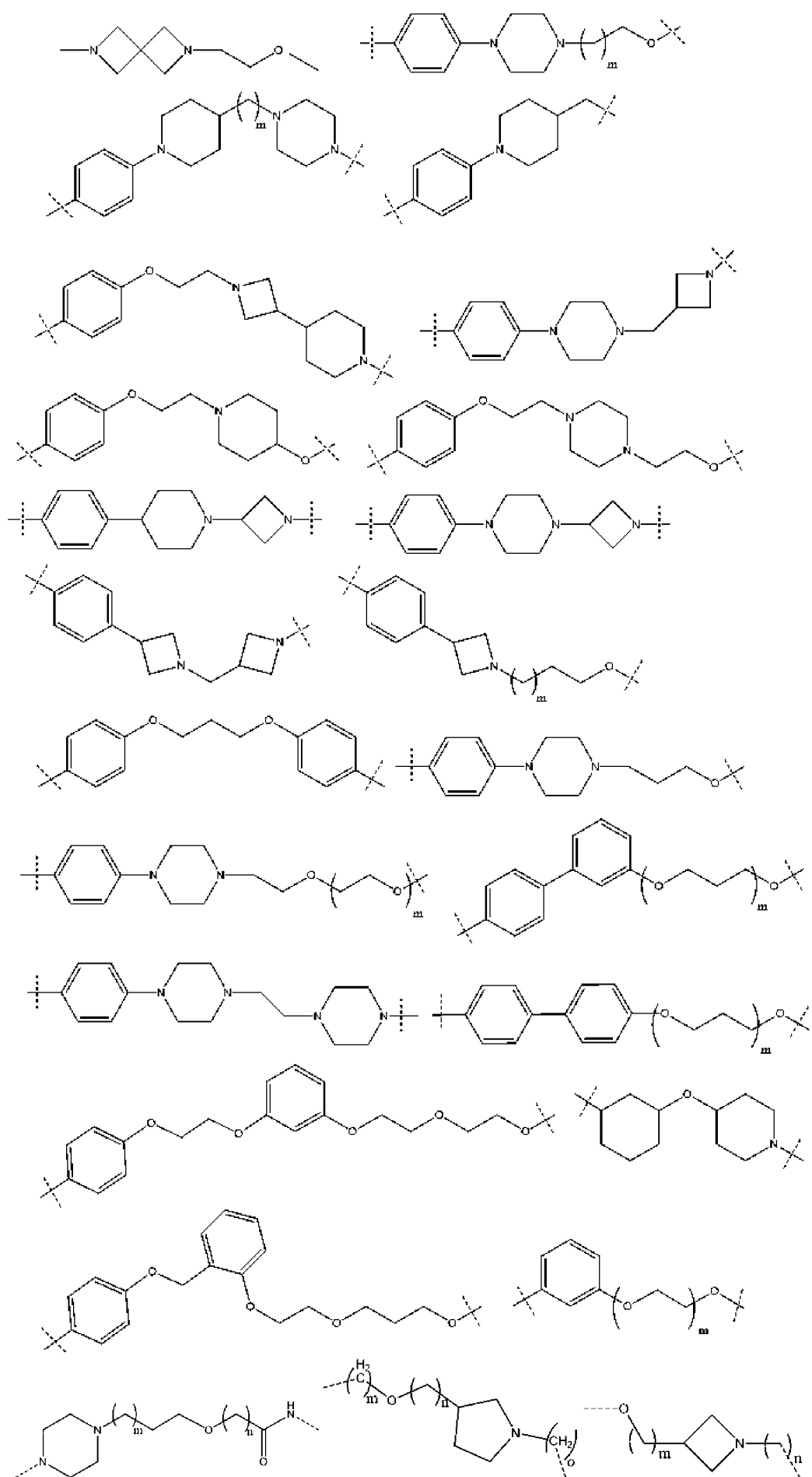


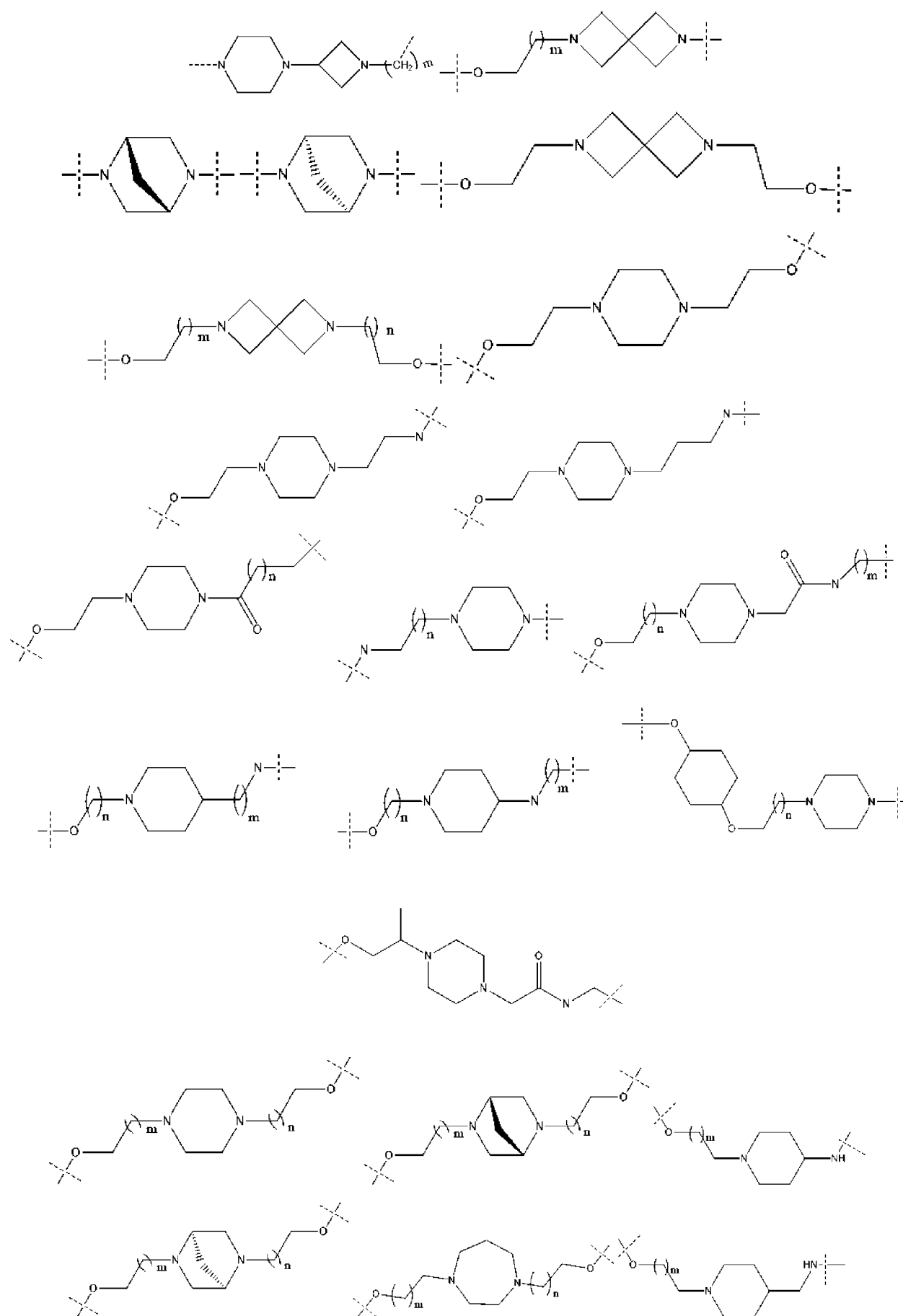


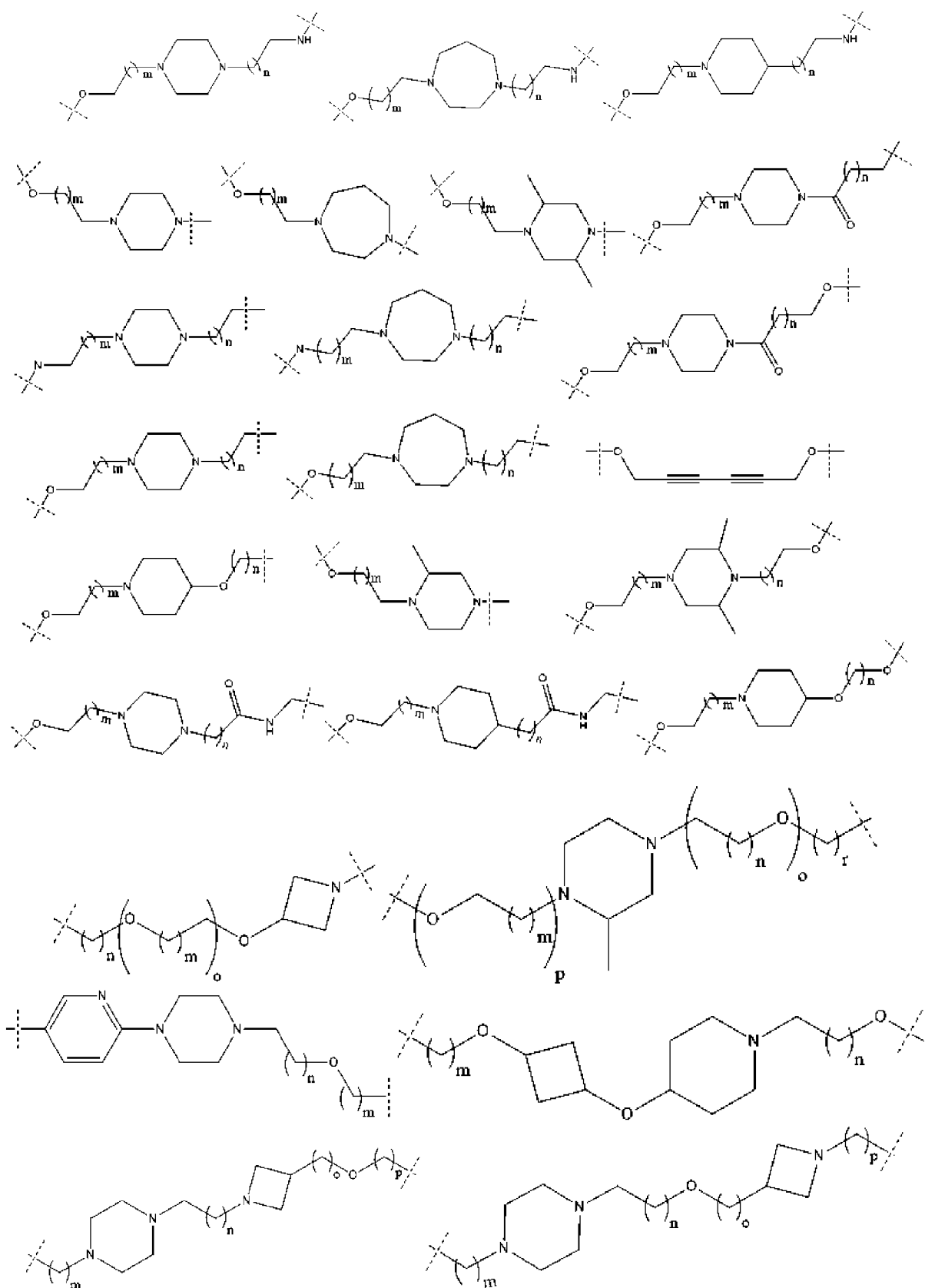


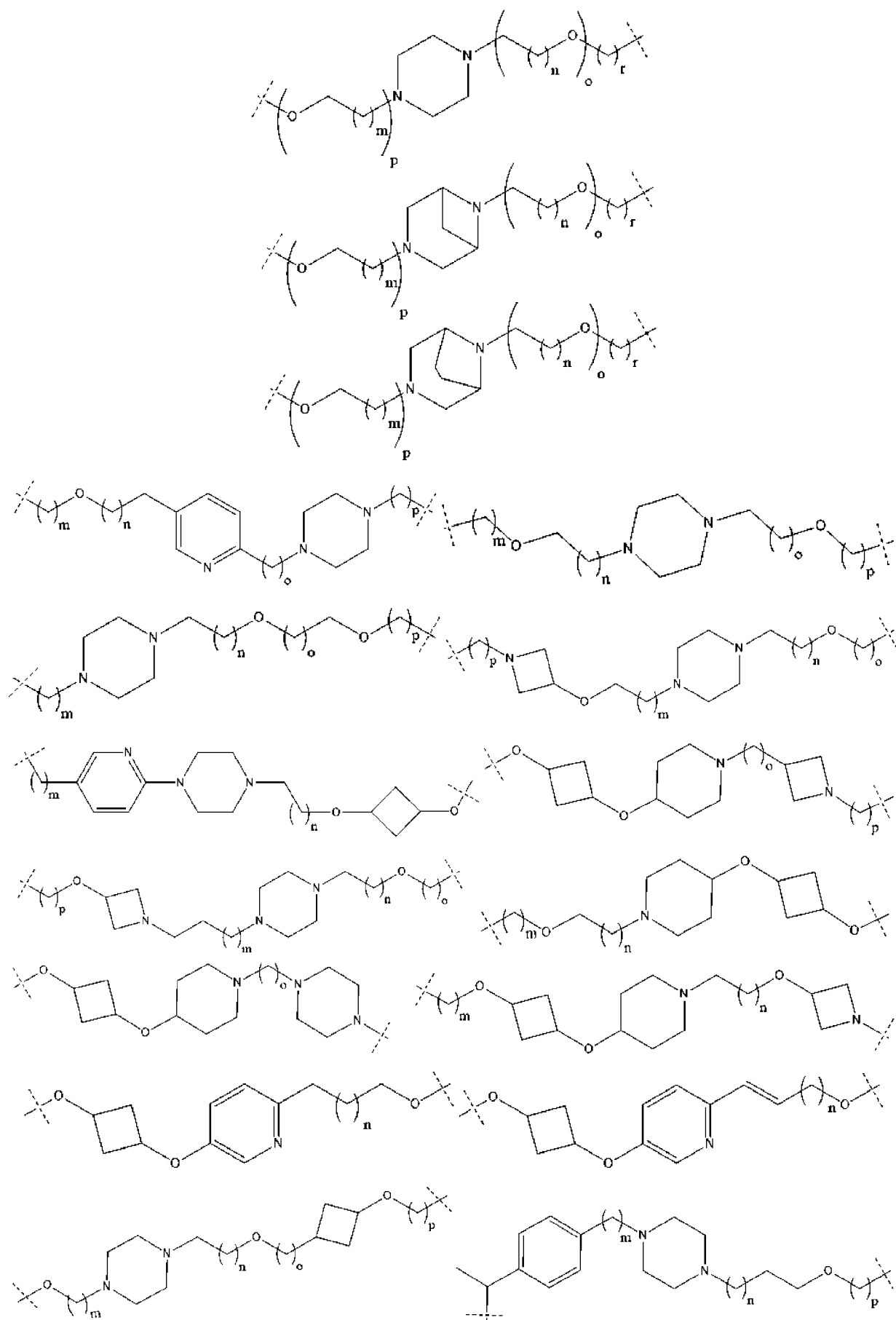


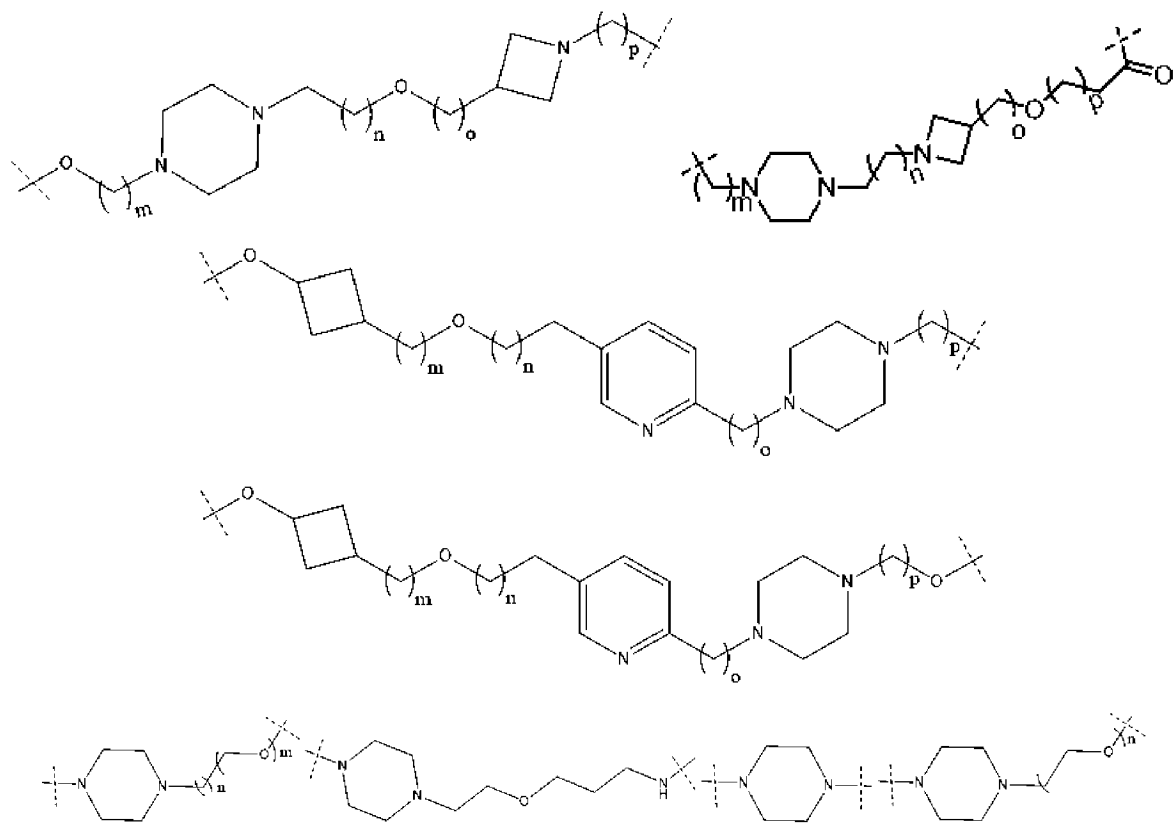


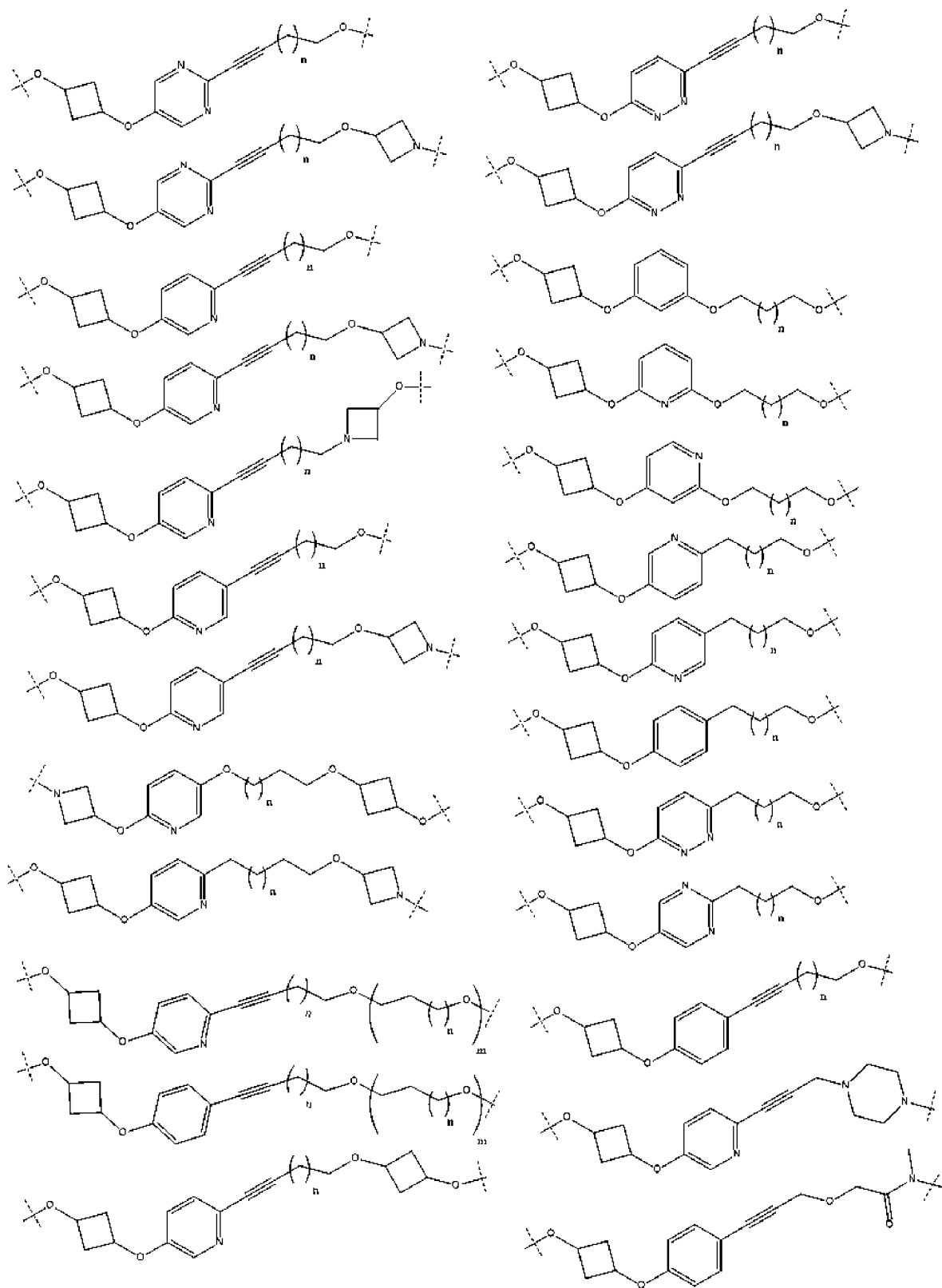


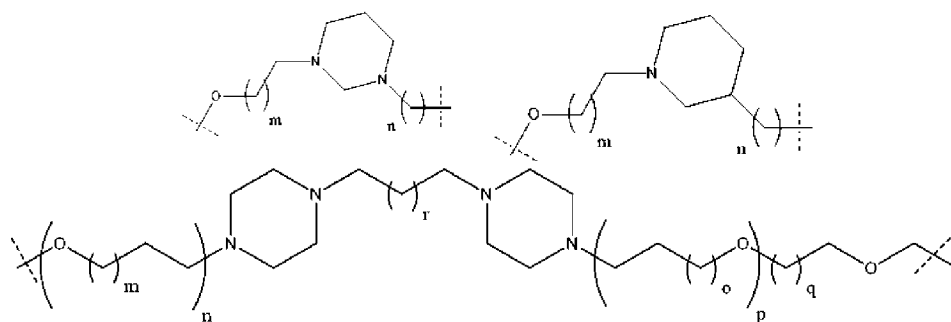
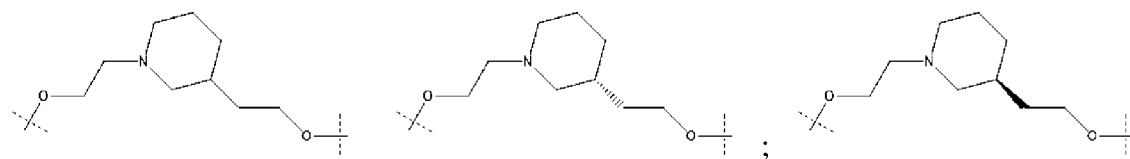
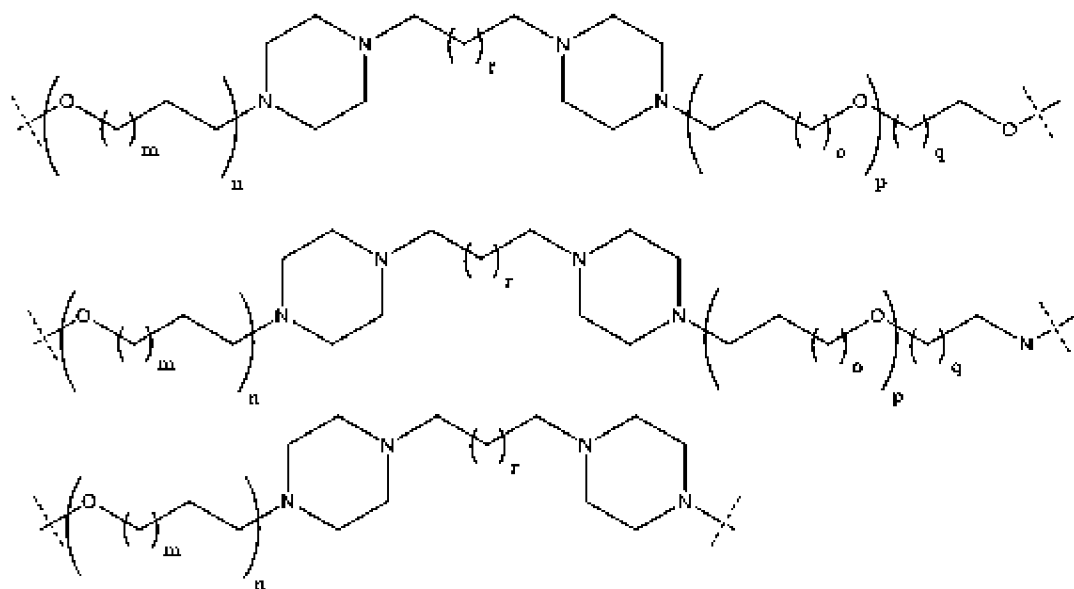


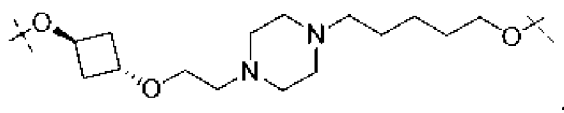






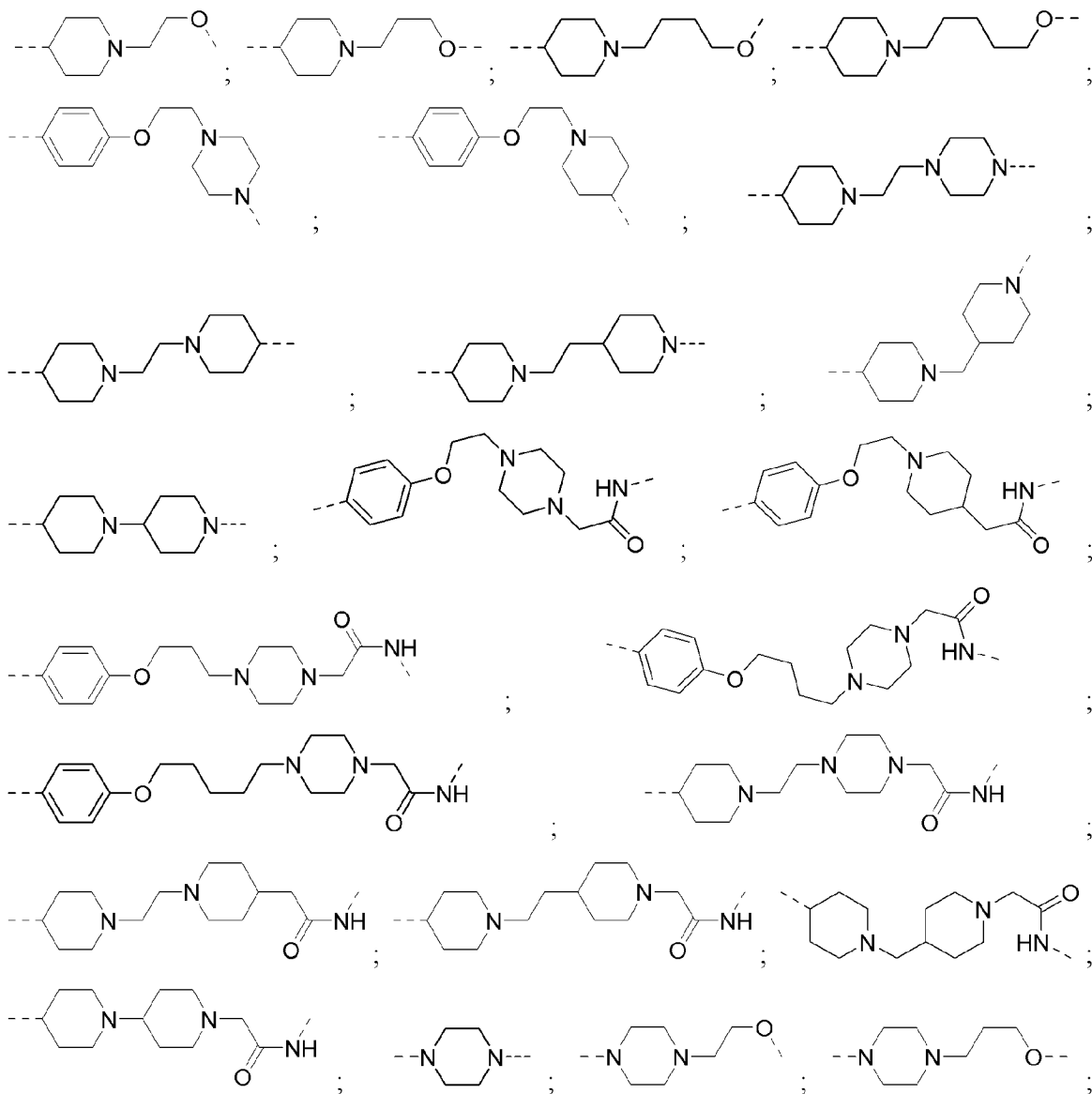


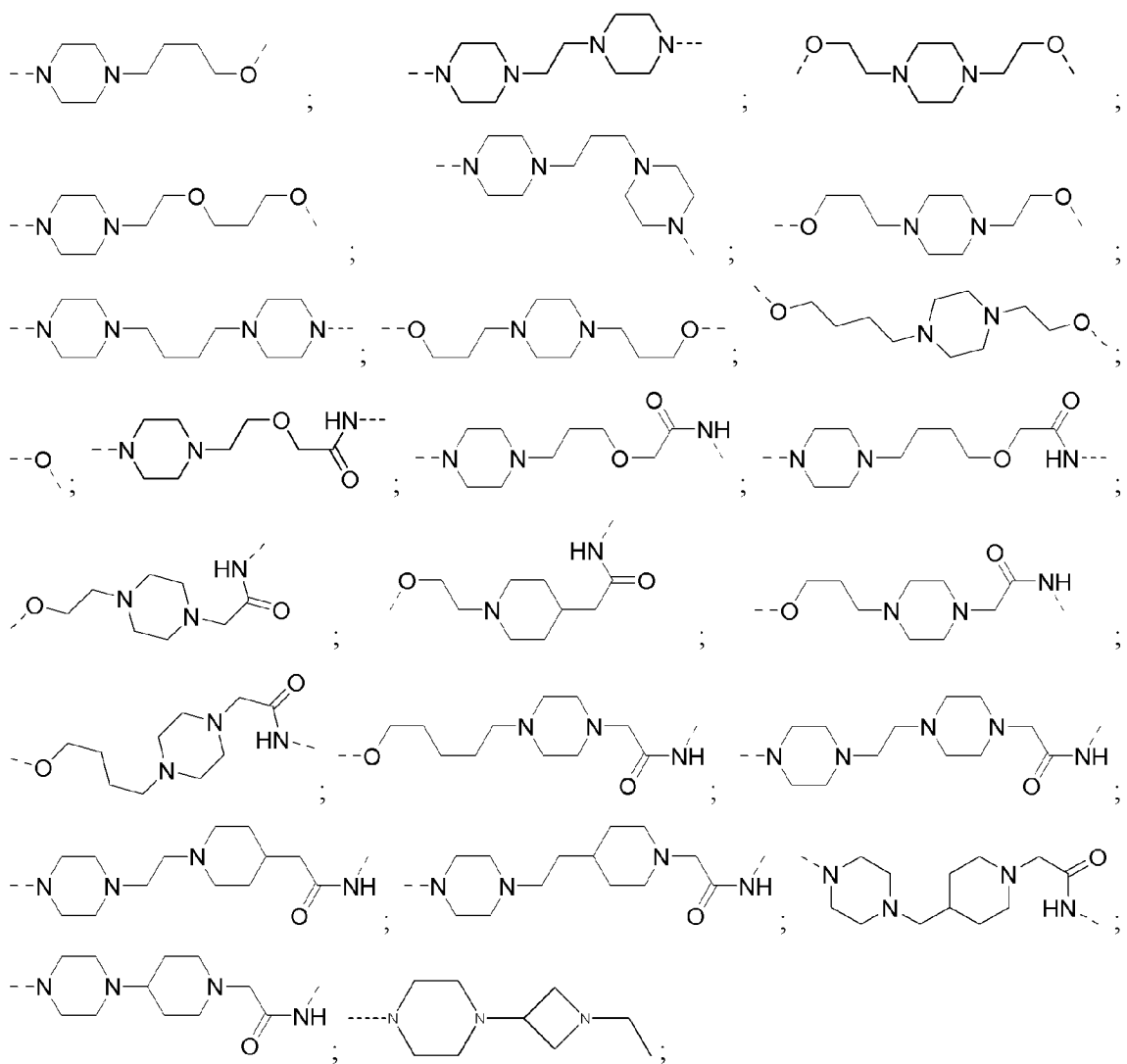


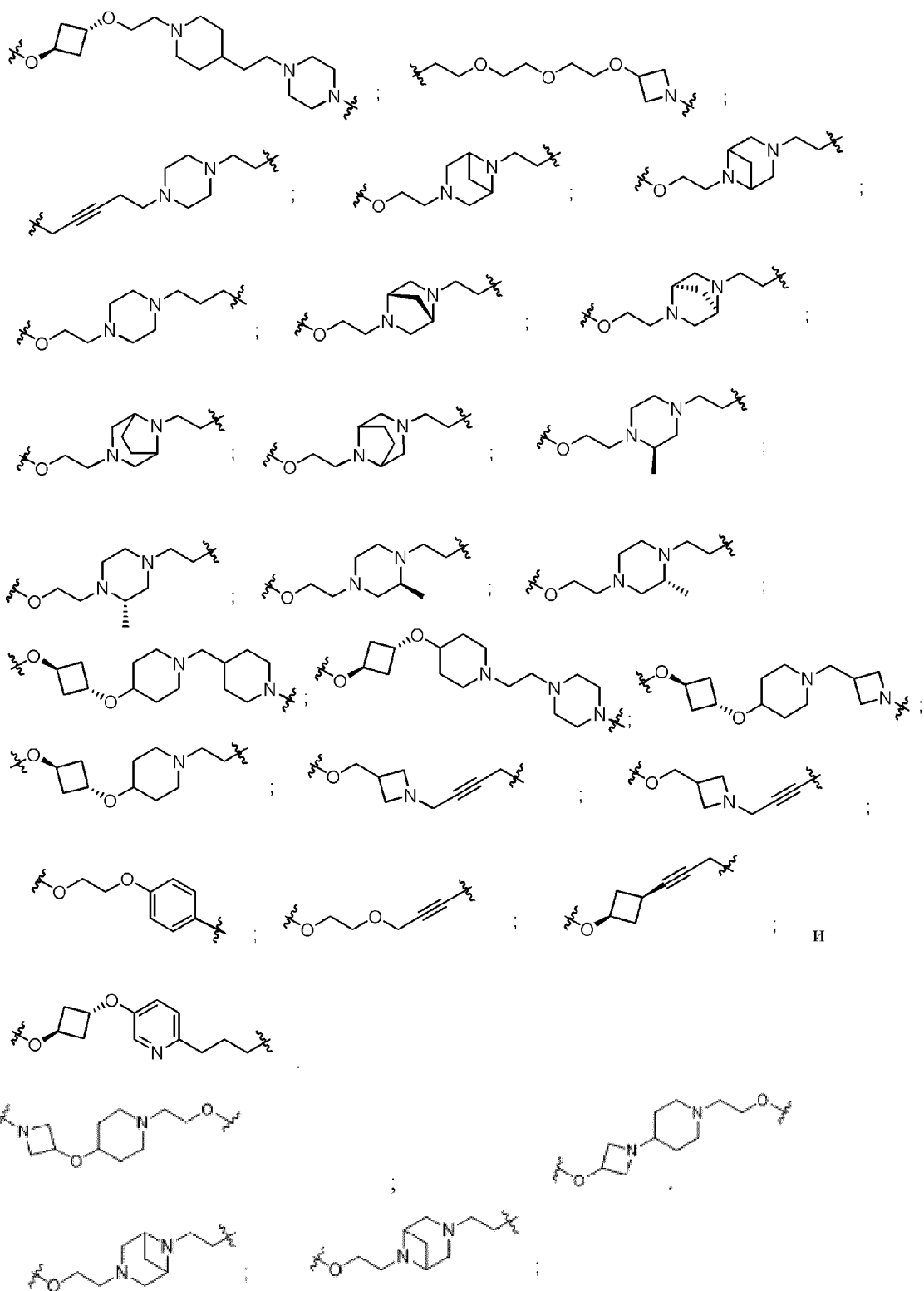


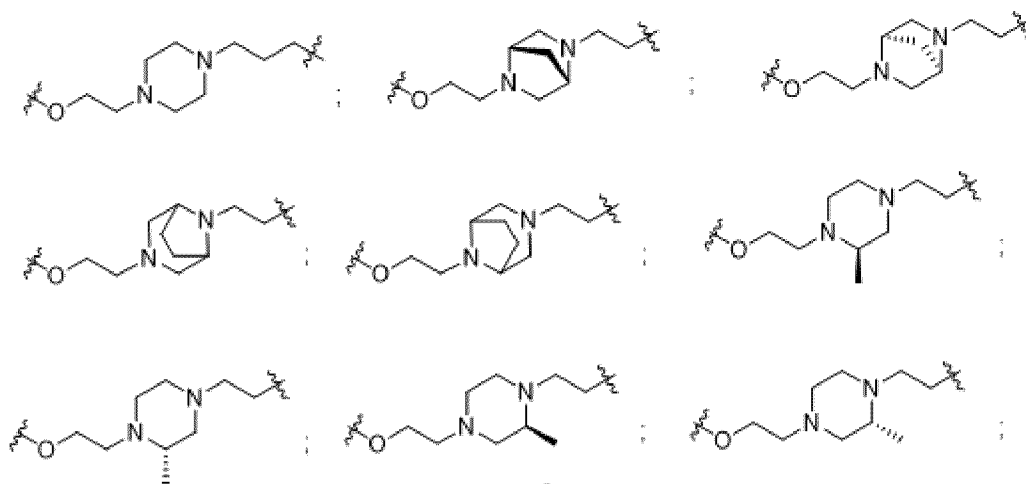
где каждый m , n , o , p , q , r и s независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[00116] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, единица A^L линкера (L) выбрана из группы, состоящей из:

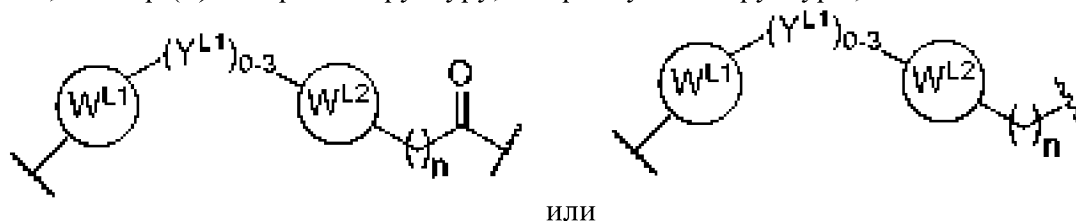








[00117] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структуры, показанной ниже:



где:

W^{L1} и W^{L2} , каждый независимо, отсутствуют, представляют собой 4-8-членное кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно замещенное R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, CF_3 , необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкокси или 2 группы R^Q , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

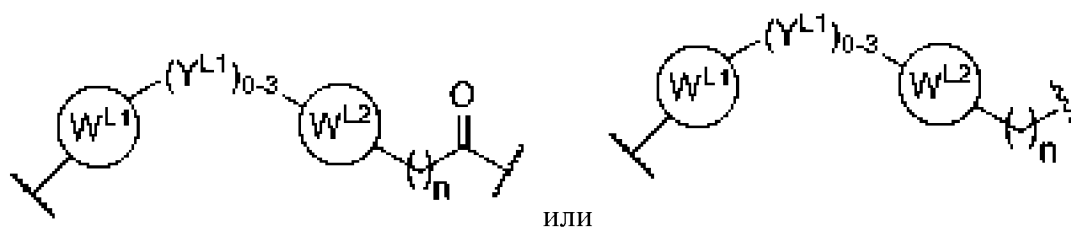
Y^{L1} каждый независимо представляет собой связь, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил, и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или NR^{YL1} , необязательно замещенный C_1 - C_6 алкен и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкин, и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, или необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкокси;

R^{YL1} представляет собой H или необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

n равно 0-10; и

и указывает точку присоединения к PTM или ULM.

[00118] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структуры, показанной ниже:



где:

W^{L1} и W^{L2} каждый независимо отсутствовали или представляет собой пиперазин, пиперидин, морфолин, необязательно замещенный R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой H, -Cl-, -F-, OH, CN, CF_3 , необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил (например, метил, этил), необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси);

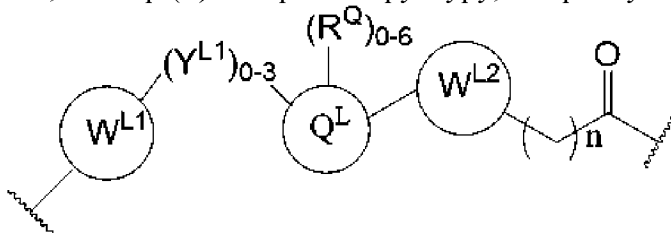
Y^{L1} , каждый независимо, представляет собой связь, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил, и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или NR^{YL1} ; необязательно замещенный C_1 - C_6 алкен и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкин и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, или необязательно замещенные линейные или разветвленные C_1 - C_6 алкокси;

R^{YL1} представляет собой H или необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил (например, метил, этил);

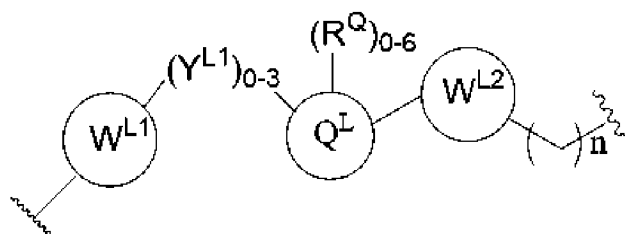
n равно 0-10; и

и указывает точку присоединения к PTM или ULM.

[00119] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структуры, показанной ниже:



или



где:

W^{L1} и W^{L2} , каждый независимо, отсутствуют, представляют собой арил, гетероарил, циклический, гетероциклический, C_{1-6} алкил и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или NR^{YL1} , C_{1-6} алкен и необязательно один или

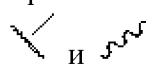
несколько атомов С заменены на О, C_{1-6} алкин и необязательно один или несколько атомов С заменены на О, бициклический, биарильный бигетероарильный или бигетероциклический, каждый необязательно замещен R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой Н, галоген, ОН, CN, CF_3 , гидроксил, нитро, $C\equiv CH$, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный OC_{1-3} алкил (например, необязательно замещенный 1 или более -F), группы ОН, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN или 2 R^Q вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

Y^{L1} каждый независимо, представляет собой связь, NR^{YL1} , О, S, NR^{YL2} , $CR^{YL1}R^{YL2}$, $C=O$, $C=S$, SO, SO_2 , необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил и необязательно один или несколько атомов С заменены на О; необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси;

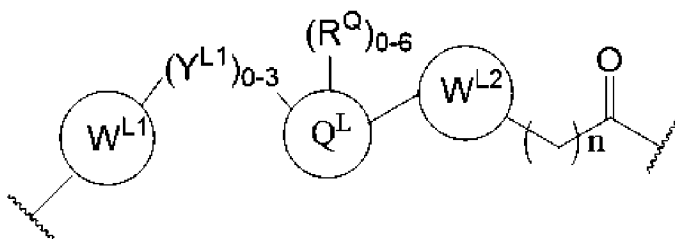
Q^L представляет собой 3-6-членное алициклическое, бициклическое или ароматическое кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно соединенное мостиком, необязательно замещенное 0-6 R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой Н, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена, C_{1-6} алкоксила) или 2 группы R^Q вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

R^{YL1} , R^{YL2} , каждый независимо, представляют собой Н, ОН, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена, C_{1-6} алкоксила) или R^1 , R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

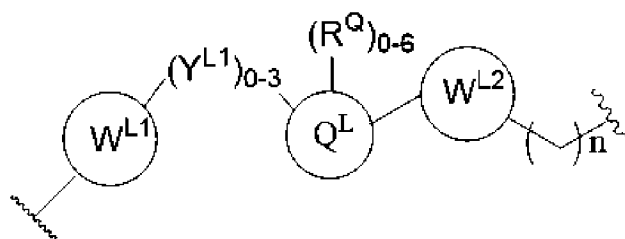
n равно 0-10; и

 и  указывает точку присоединения к РТМ или ULM.

[00120] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структуры, показанной ниже:



или



где:

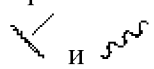
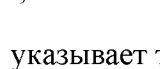
W^{L1} и W^{L2} , каждый независимо, отсутствуют, представляют собой циклогексан, циклопентан, пиперазин, пиперидин, морфолин, C_{1-6} алкил и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или NR^{YL1} , C_{1-6} алкен и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, C_{1-6} алкен и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, или C_{1-6} алкины и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, каждый необязательно замещен R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой H, -Cl, -F, OH, CN, CF_3 , гидроксил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил (например, метил, этил) или необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси;

Y^{L1} каждый независимо представляет собой связь, NR^{YL1} , O, $CR^{YL1}R^{YL2}$, $C=O$, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или NR^{YL1} , C_{1-6} алкен и необязательно один или несколько атомов C заменены на O, C_{1-6} алкины и необязательно один или несколько атомов C заменены на O или необязательно замещены линейными или разветвленными C_1-C_6 алкокси;

Q^L представляет собой 3-6-членное гетероциклическое, гетеробичиклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 0-6 R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой H, или необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена, C_{1-6} алкоксил);

R^{YL1} , R^{YL2} , каждый независимо, представляют собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкил (например, метил, этил, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена, C_{1-6} алкоксил);

n равно 0-10; и

 и  указывает точку присоединения к PTM или ULM.

Примеры PTM

[00121] В одном аспекте раскрытия группа PTM (также называемая группой LTM) связывается с белком-мишенью, LRRK2 или его мутантной формой.

[00122] Композиции, описанные ниже, являются примерами фрагментов, связывающих LRRK2, которые можно использовать в соответствии с данным изобретением. Эти связывающие фрагменты связаны со связывающим фрагментом убиквитинлигазы (CLM) предпочтительно через химическую связывающую группу,

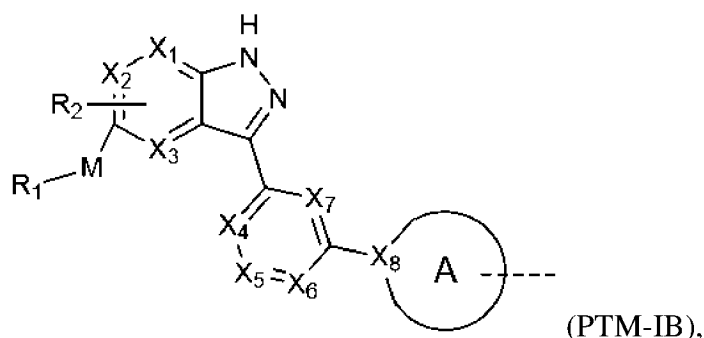
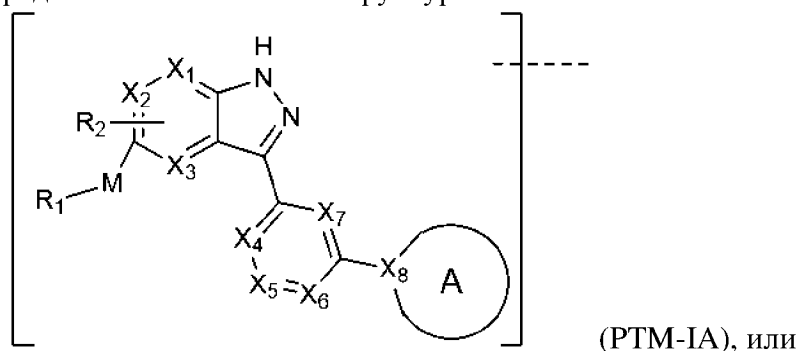
чтобы представить белок LRRK2 (с которым связан LTM) рядом с убиквитинлигазой для убиквитинирования и последующей деградации.

[00123] В определенных контекстах термин «белок-мишень» используется для обозначения белка LRRK2, члена семейства киназ с богатыми лейцином повторами, который является белком-мишенью, подлежащим убиквитинированию и деградации. В других контекстах термин «белок-мишень» используется для обозначения мутантной формы белка LRRK2, такой как белок LRRK, имеющий одну или мутацию, выбранную из группы, состоящей из G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H, и Y1699C.

[00124] Термин «фрагмент-мишень белка» или PTM используется для описания малой молекулы, которая связывается с LRRK2 или его мутантной формой и может использоваться для нацеливания на белок для убиквитинирования и деградации.

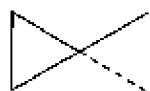
[00125] Описанные в данном документе композиции иллюстрируют использование некоторых из этих PTM.

[00126] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM представляет собой малую молекулу, которая связывает LRRK2. Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM представлен химической структурой PTM-IA или PTM-IB:



при этом:

R₁ представляет собой линейный или разветвленный C1-C6 алкил (например, изопропил или трет-бутил), необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C5 циклоалкил, метилированный C3-C5 циклоалкил или



, где пунктирная линия представляет собой точку присоединения к М РТМ), линейный или разветвленный C1-C6 галогеналкил (например, линейный или

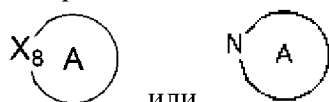
разветвленный C1-C4 галогеналкил), необязательно замещенный C3-C6 галогенциклоалкил (например, C3-C5 галогенциклоалкил), необязательно замещенный алкилнитрил (например, C1-C4 алкилнитрил), необязательно замещенный C3-C6 циклонитрил (например, C3-C5 циклонитрил);

R_2 представляет собой водород, галоген (например, F, Cl или Br), C1-C3 алкил или C1-C3 фторалкил;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 каждый независимо представляет собой C, CH или N, где X_1 , X_2 , и X_3 каждый необязательно замещен R_2 , когда CH;

X_8 представляет собой CH, S или N;

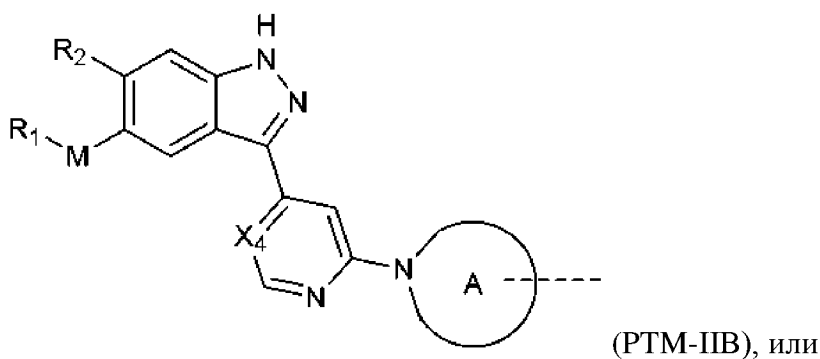
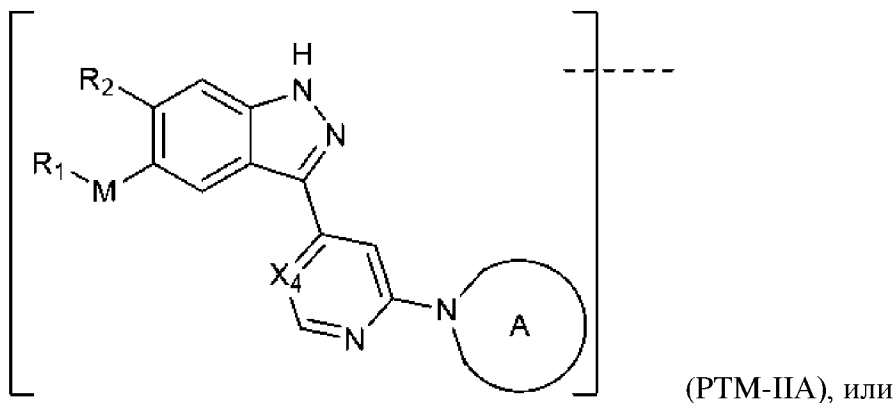
M представляет собой CH_2 , NH или O;

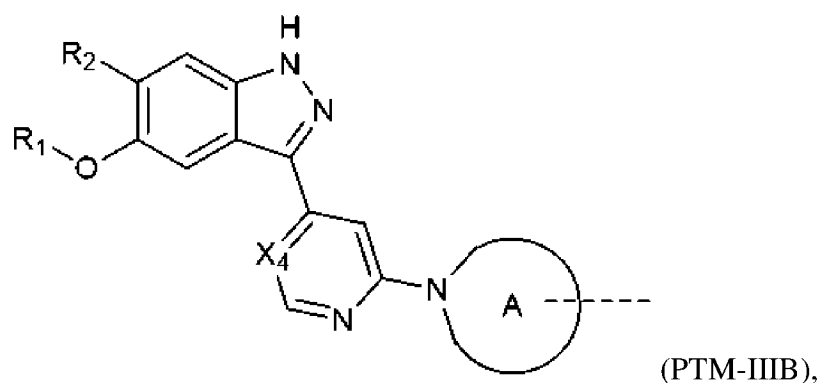
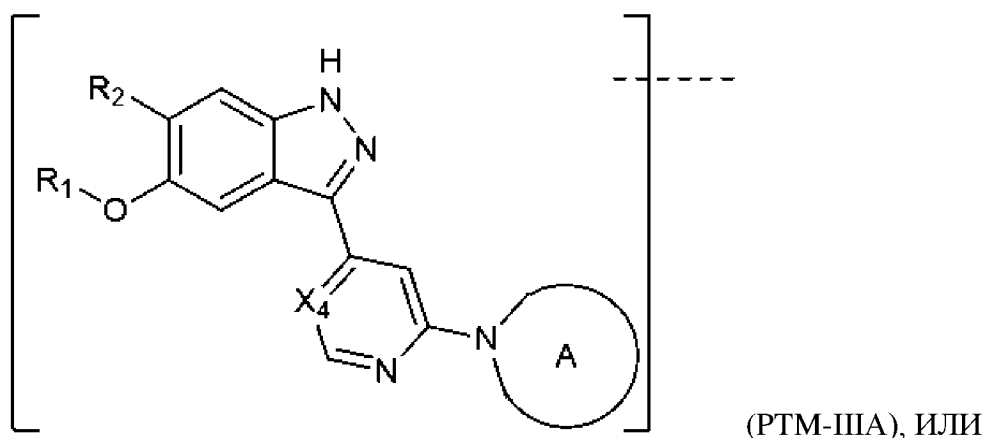


представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S (например, необязательно замещенный одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями и

PTM указывает точку присоединения к линкеру (L) или ULM.

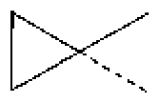
[00127] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM представлен химической структурой PTM-IIA, PTM-IIВ, PTM-IIIA и PTM-IIВ.





где:

R_1 представляет собой линейный или разветвленный C1-C6 алкил (например, изопропил или трет-бутил), необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C5 циклоалкил, метилированный C3-C5 циклоалкил или

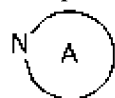


, где пунктирная линия представляет собой точку присоединения к М или атому кислорода РТМ), линейный или разветвленный C1-C6 галогеналкил (например, линейный или разветвленный C1-C4 галогеналкил), необязательно замещенный C3-C6 галогенциклоалкил (например, C3-C5 галогенциклоалкил), необязательно замещенный алкилнитрил (например, C1-C4 алкилнитрил), необязательно замещенный C3-C6 циклонитрил (например, C3-C5 циклонитрил);

R_2 представляет собой водород, галоген (например, F, Cl или Br), C1-C3 алкил или C1-C3 фторалкил;

X_4 представляет собой CH или N;

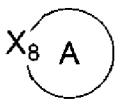
М представляет собой CH_2 , NH или O;



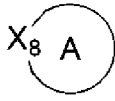
представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранных из N, O и S (например, необязательно замещенный одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями и

PTM указывает точку присоединения к химической линкерной группе или ULM.

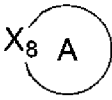
[00128] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе,  или  включает 1-4 замещения, каждое независимо выбрано из галогена, OH, NH₂, N(C1-C3 алкил)₂, линейного или разветвленного C1-C4 алкила (например, метила или этила), линейной или разветвленной C1-C4 гидроксиалкила, линейного или разветвленного C1-C4 алкокси и линейной или разветвленной C1-C4 галогеналкила).

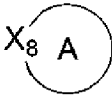
[00129] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе, PTM ковалентно связан с L или ULM через атом гетероциклоалкила  или , или его заместитель.

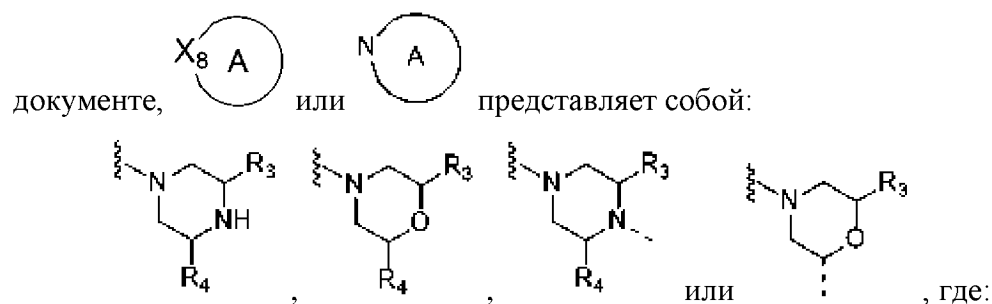
[00130] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе,  или  представляет собой 4-7 (например, 4, 5, 6 или 7)-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенные одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, OH, NH₂, N(C1-C3 алкил)₂, линейного или разветвленного C1-C4 алкила, линейного или разветвленного C1-C4 гидроксиалкила, линейного или разветвленного C1-C4 алкокси и линейного или разветвленного C1-C4 галогеналкила.

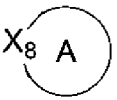
[00131] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

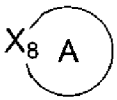
документе,  или  представляет собой 4-7 (например, 5 или 6)-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S, кольцо необязательно замещено одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) замещениями, каждое из которых независимо выбрано из линейного или разветвленного C1-C3 алкила (например, метила), линейного или разветвленного C1-C3 алкокси (например, метокси) и линейного или разветвленного C1-C3 галогеналкила.

[00132] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

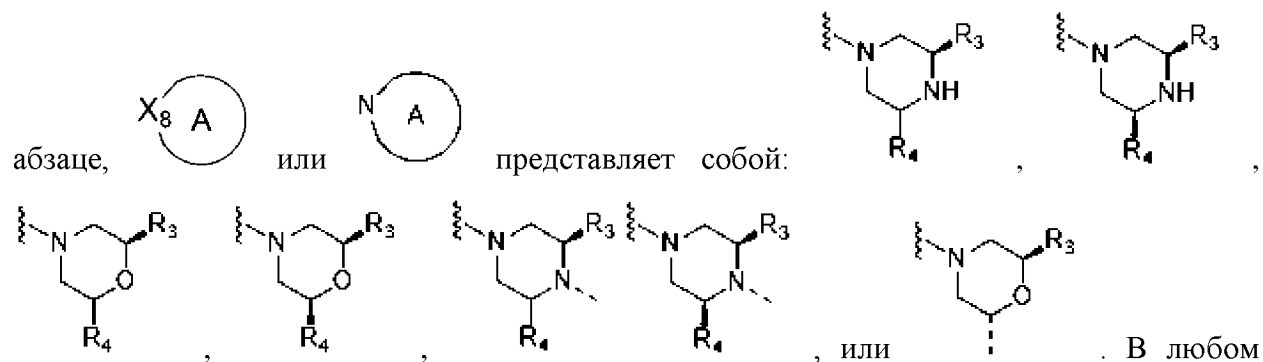


R₃ и R₄ каждый независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, N(C1-C3 алкила)₂, линейного или разветвленного C1-C4 алкила, линейного или разветвленного C1-C4 гидроксильного алкила, линейного или разветвленного C1-C4 алкокси, и линейного или разветвленного C1-C4 галогеналкила;

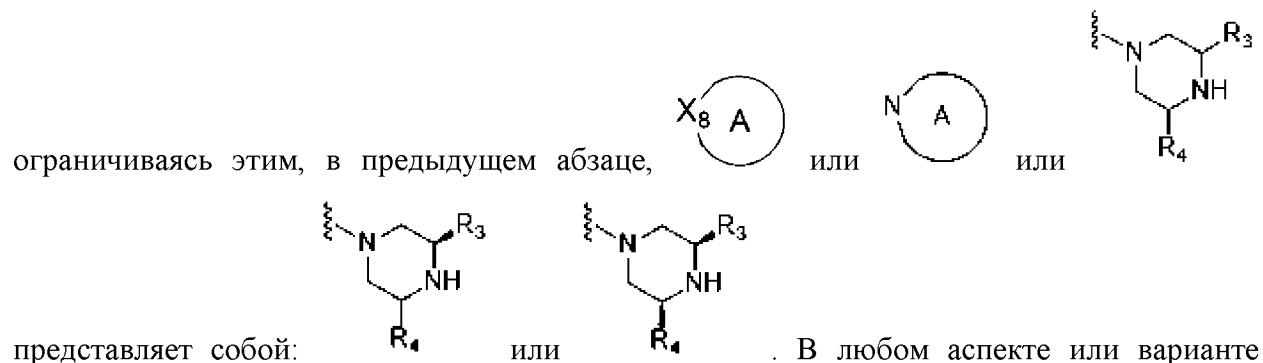
 указывает точку присоединения  или  (т.е. точку присоединения 6-членного гетероарила PTM); и

 указывает точку присоединения PTM к L или ULM, и, если не присутствует,  или  может быть присоединен к L или ULM через атом 6-членного гетероциклоалкила (например, углерод или азот членного гетероциклоалкила), R₃, или R₄.

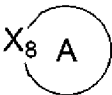
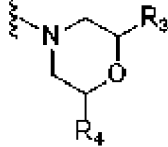
[00133] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, таком как, но не ограничиваясь этим, в предыдущем абзаце или следующем

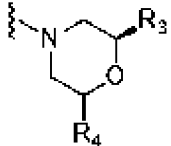
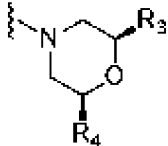


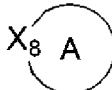
аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, таком как, но не

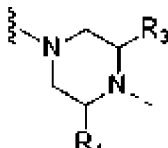
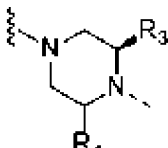
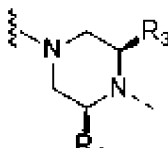


осуществления, описанном в данном документе, таком как, но не ограничиваясь этим, в

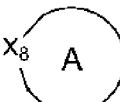
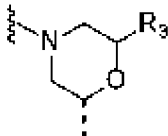
предыдущем абзаце,  или  или , представляет собой:

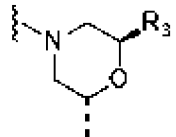
 или . В любом аспекте или варианте осуществления, описанном

в данном документе, таком как, но не ограничиваясь этим, в предыдущем абзаце, 

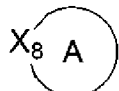
или  или  представляет собой:  или . В

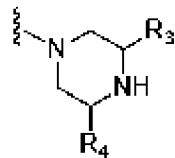
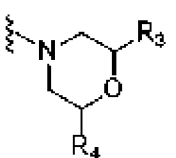
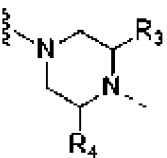
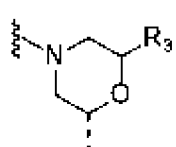
любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, таком как,

но не ограничиваясь этим, в предыдущем абзаце,  или  или 

представляет собой: .

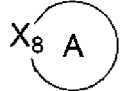
[00134] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе,  или  представляет собой:

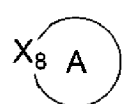
, , , или , где:

R₃ представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C3 алкил (например, метил или этил);

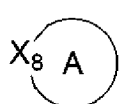
R₄ представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C3 алкил (например, метил или этил);

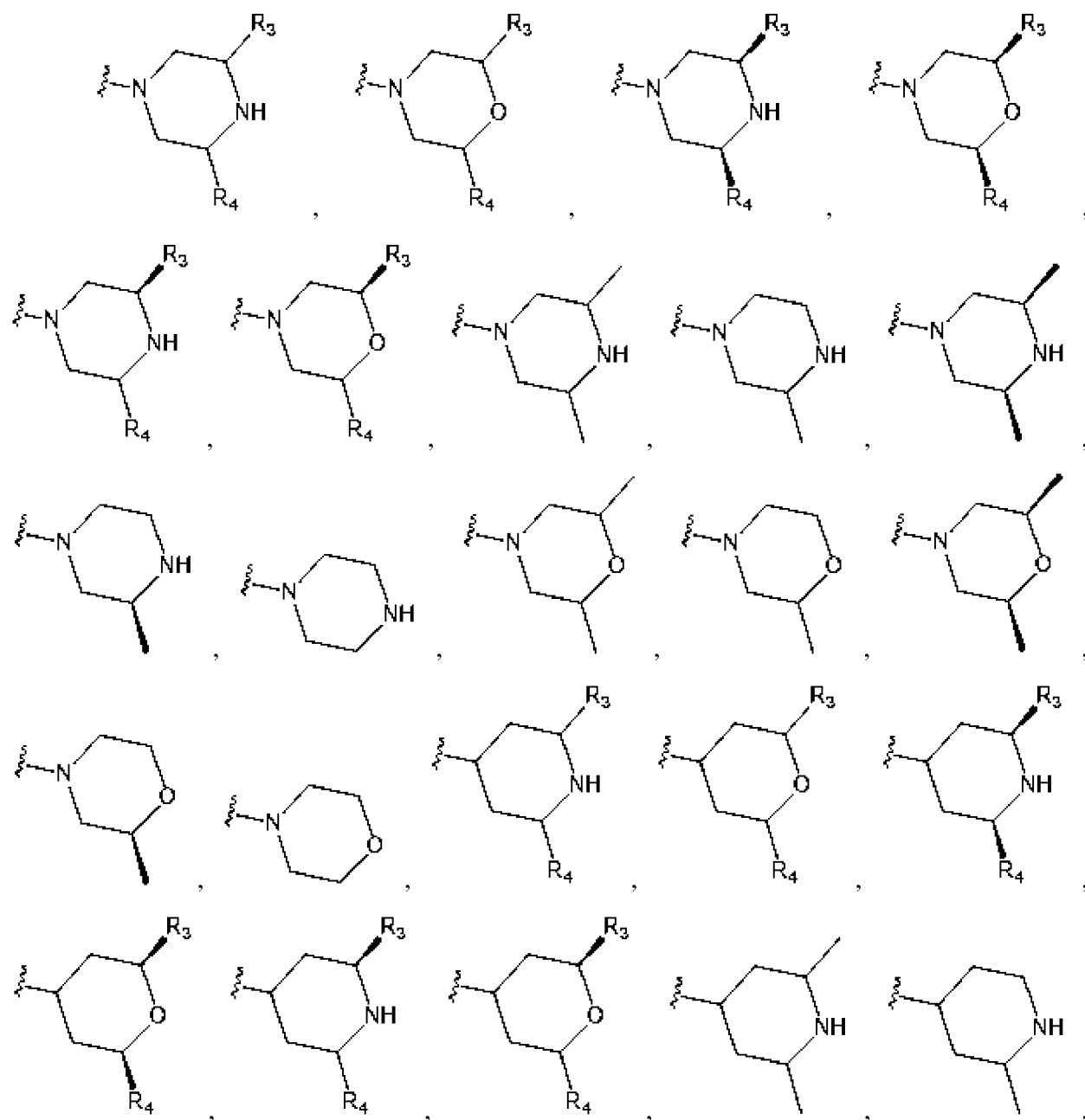
 указывает точку присоединения  или  (т.е. точку присоединения 6-членного гетероарила PTM); и

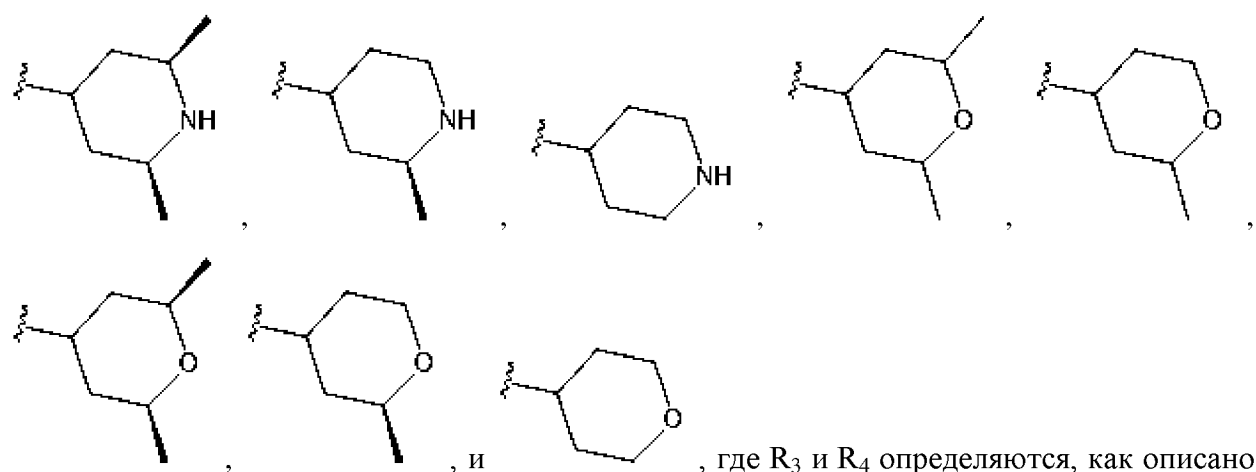
 указывает точку присоединения PTM к L или ULM, и, если не присутствует,



 или может быть присоединен к L или ULM через атом 6-членного гетероциклоалкила (например, углерод или азот 6-членного гетероциклоалкила), R₃, или R₄.

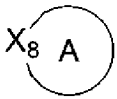
[00135] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе,  или  выбран из:

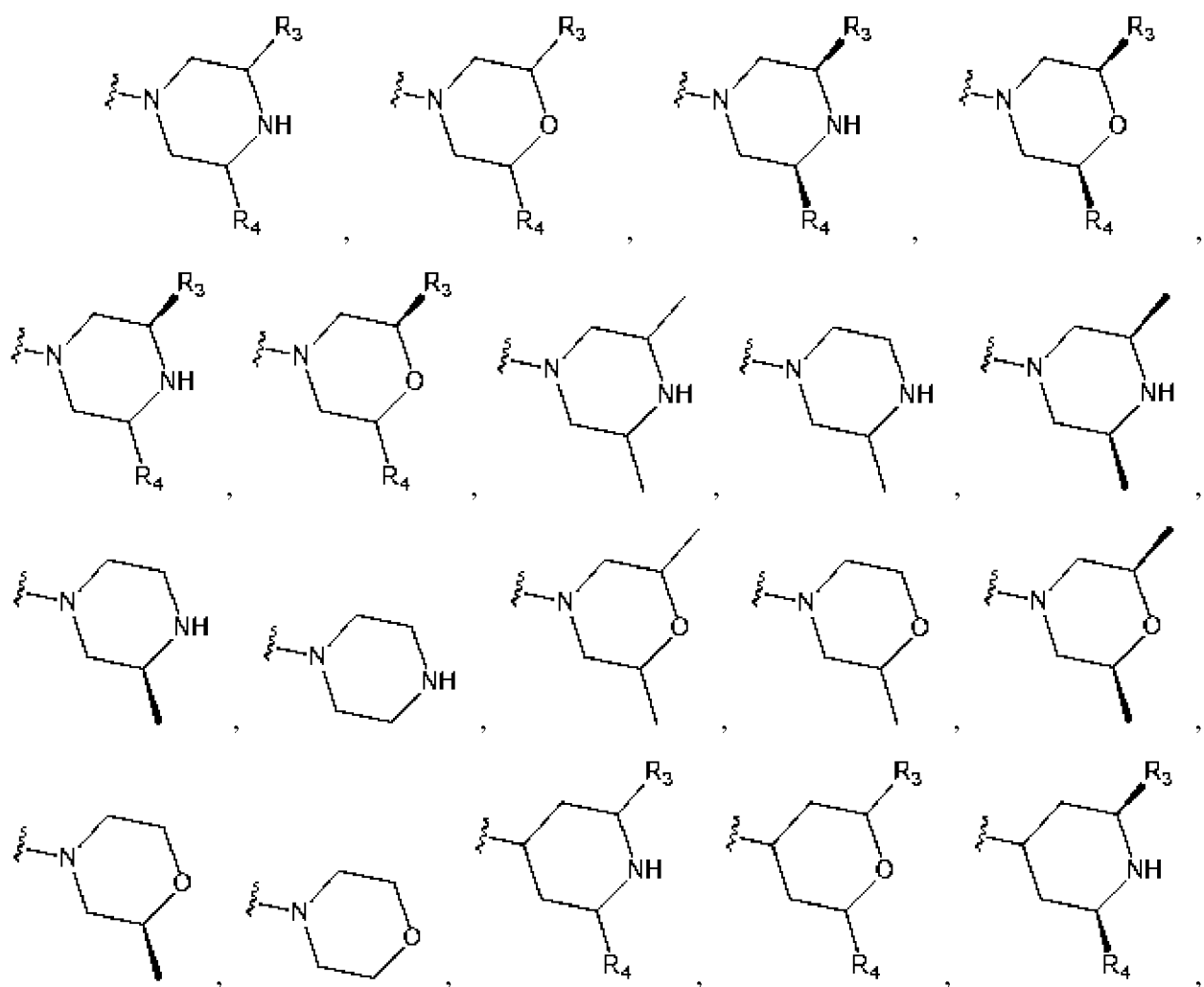


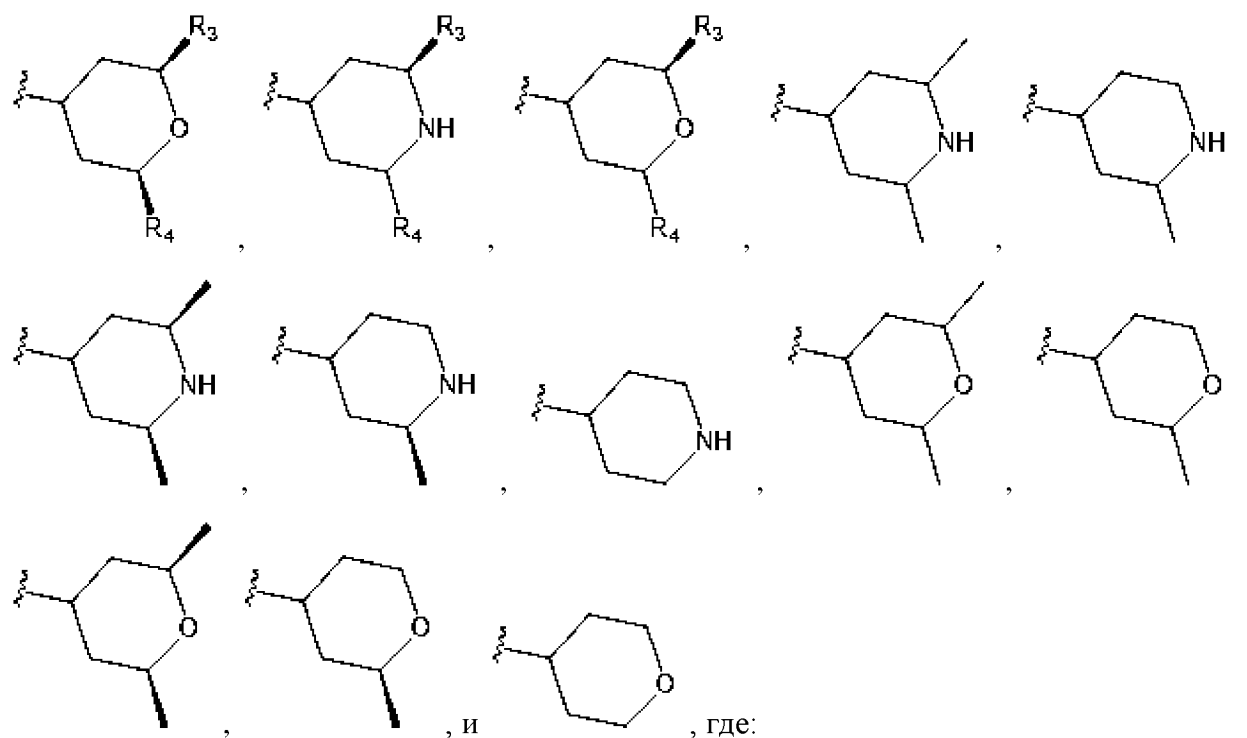


в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе.

[00136] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе,  или  выбран из:

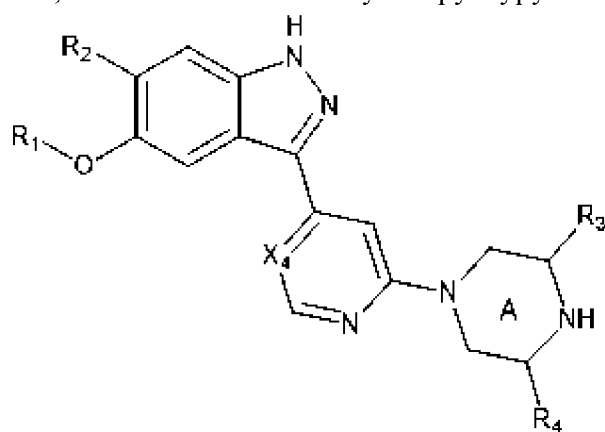




R_3 и R_4 определены, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе; и

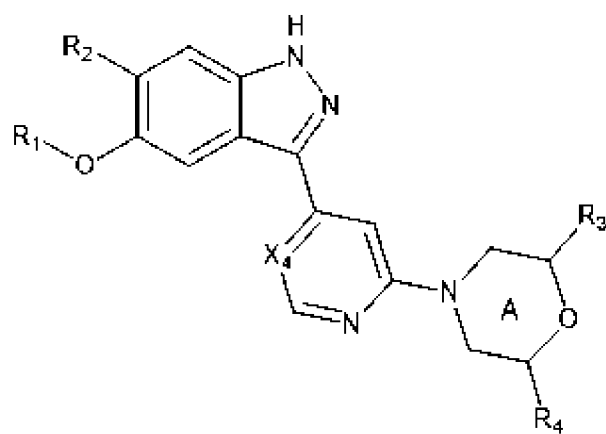
гетероциклоалкил присоединен к L или РТМ через атом гетероциклоалкила или его заместителя (например, R_3 , R_4 или метильную группу).

[00137] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, РТМ имеет химическую структуру:



(PTM-III)

или

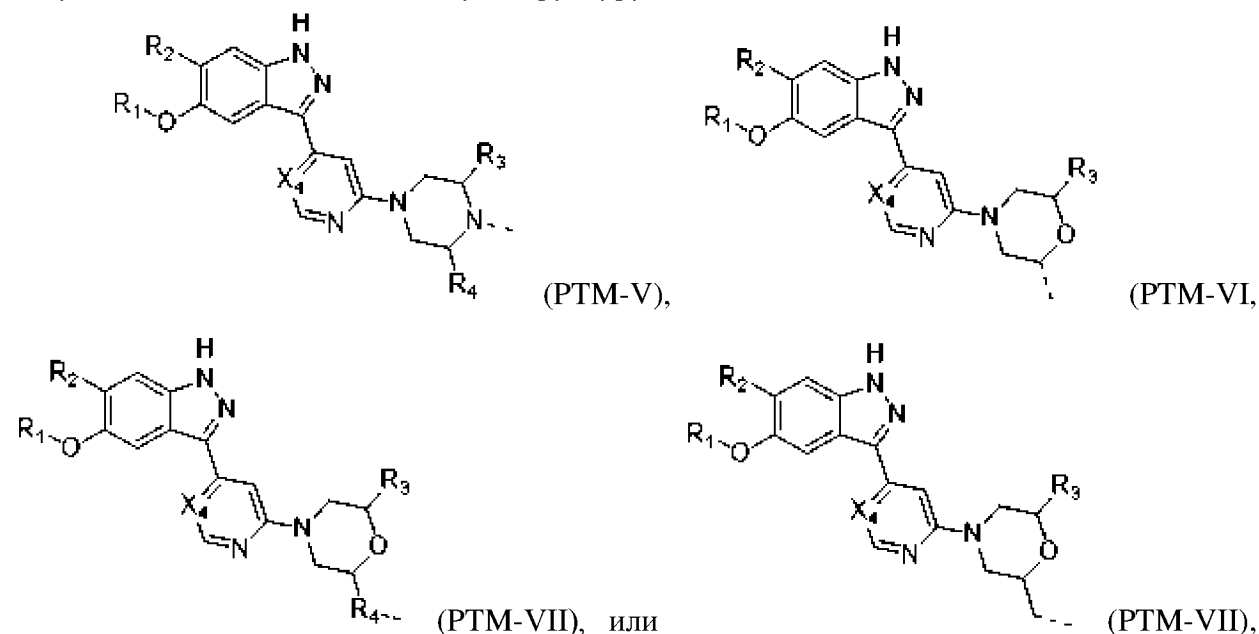


(PTM-IV), где:

X_4 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе; и

PTM присоединен к L или ULM через атом гетероциклоалкила A (например, углерод или азот гетероциклоалкила), R_3 или R_4 .

[00138] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM имеет химическую структуру:



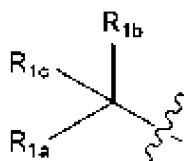
где:

X_4 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе; и

PTM указывает точку присоединения к L или ULM.

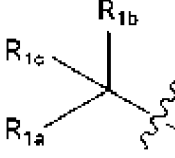
[00139] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R_1 выбран из необязательно замещенного C3-C5 циклоалкила и линейного или разветвленного C1-C4 алкила.

[00140] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

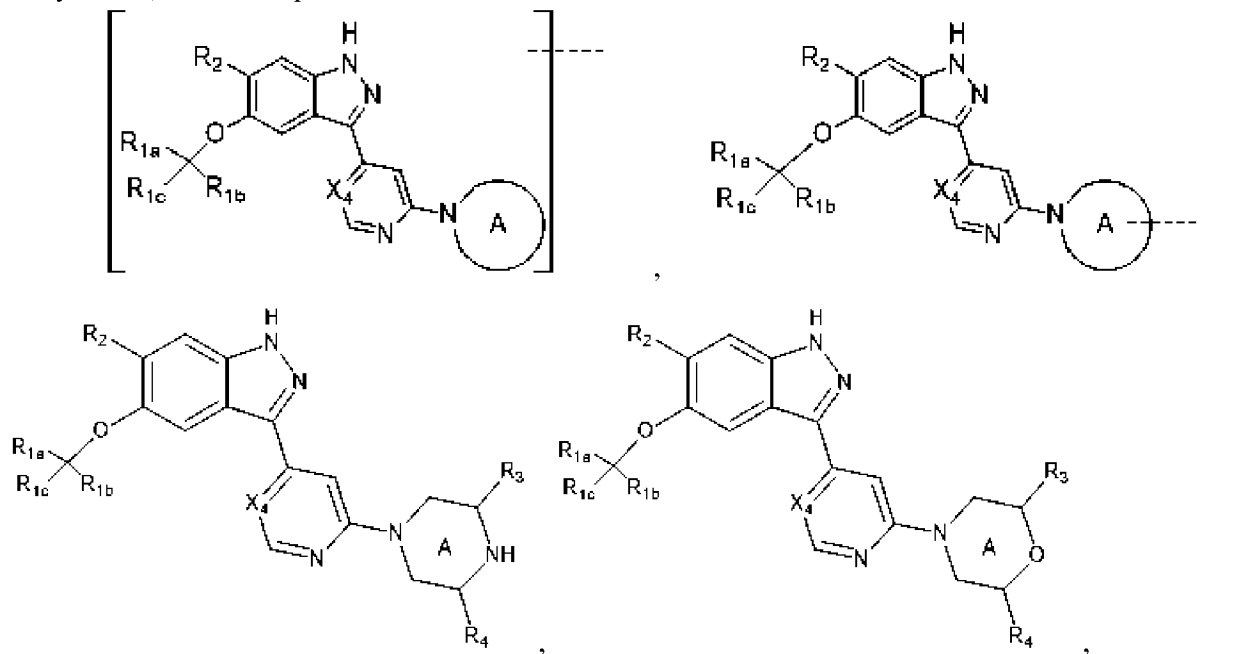


документе, R_1 представляет собой , где: R_{1a} , R_{1b} , и R_{1c} , каждый независимо, представляют собой H или линейный или разветвленный C1-C2 алкил, каждый необязательно замещен одним или несколькими галогенами или нитрильными группами; или R_{1a} или R_{1b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C3-C6 циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими C1-C3 алкилами, нитрильными группами или галогенами.

[00141] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

документе, R_1 представляет собой , где: R_{1a} , R_{1b} , и R_{1c} каждый независимо представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C2 алкил; или R_{1a} или R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C3-C6-циклоалкил.

[00142] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM выбран из:



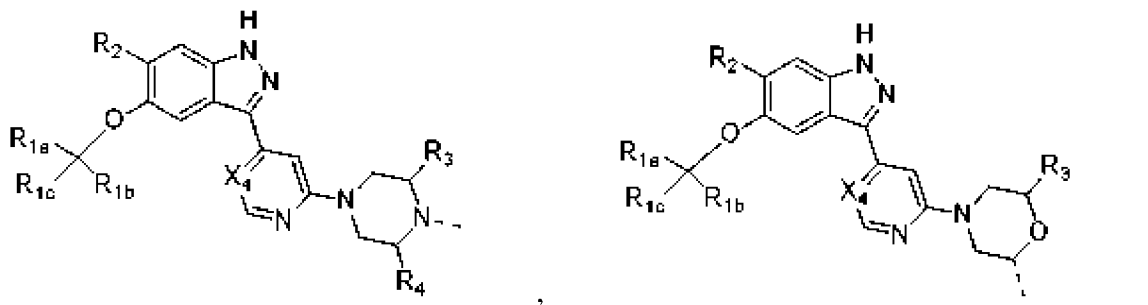
где:

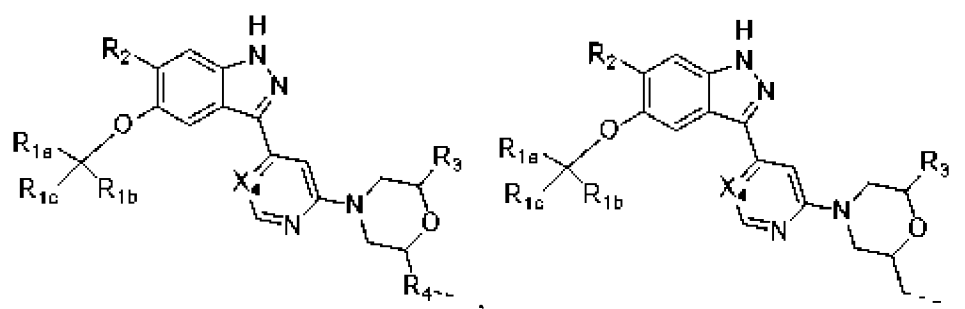


каждый из X, R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_3 , R_4 , и  определены, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе; и

L или ULM присоединены через атом гетероциклоалкила A (например, углерод или азот гетероциклоалкила), R_3 , или R_4 .

[00143] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM выбран из:





где:

каждый из X_4 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_3 , и R_4 определен, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе; и

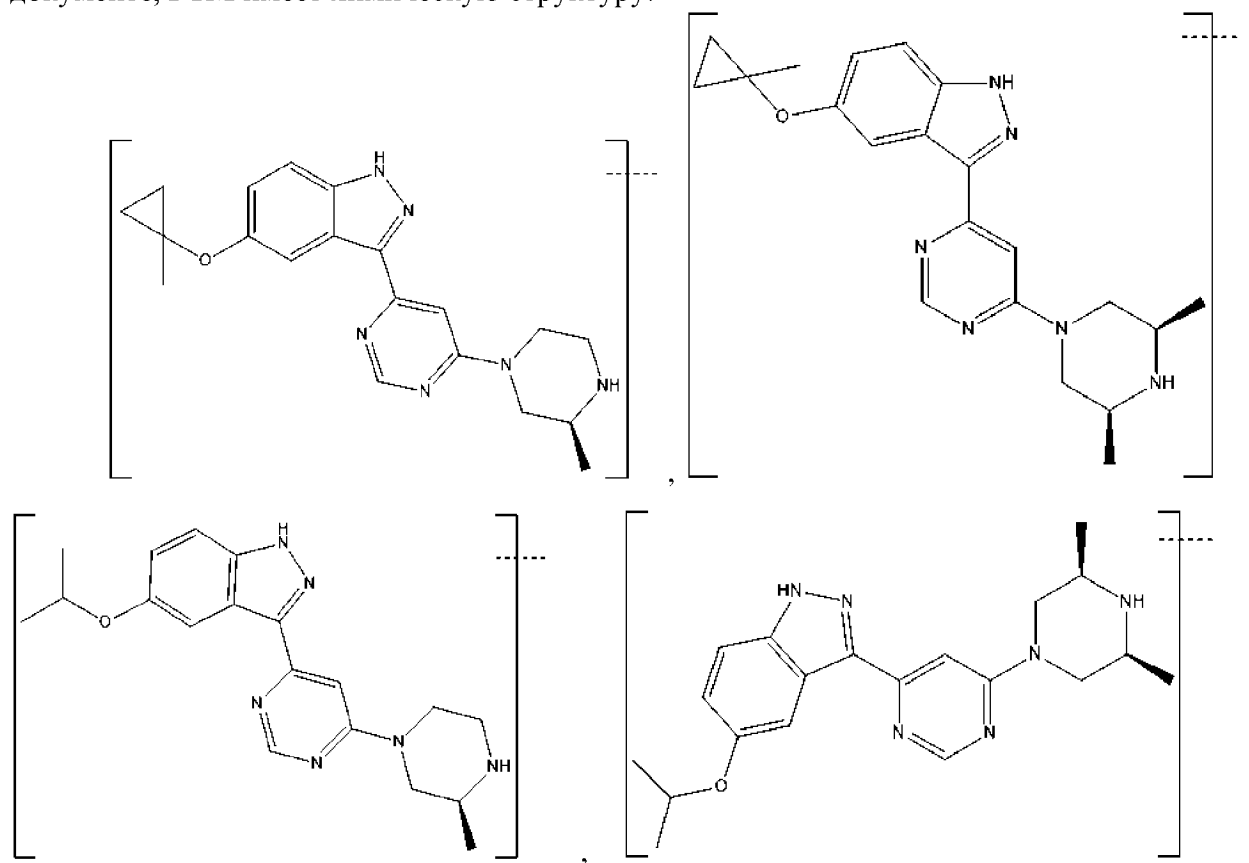
PTM указывает точку присоединения к L или ULM, и где нет.

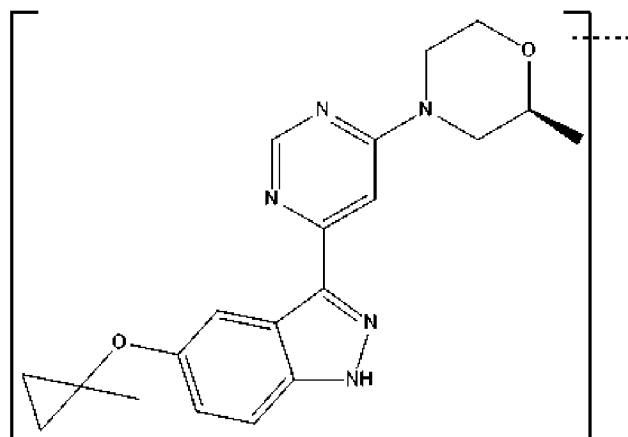
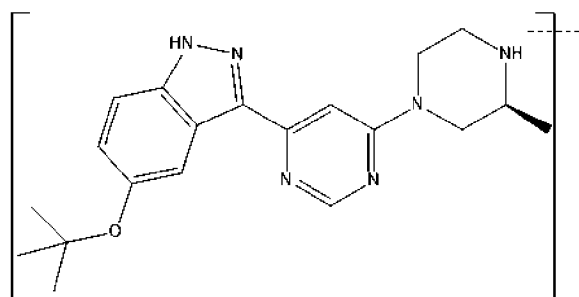
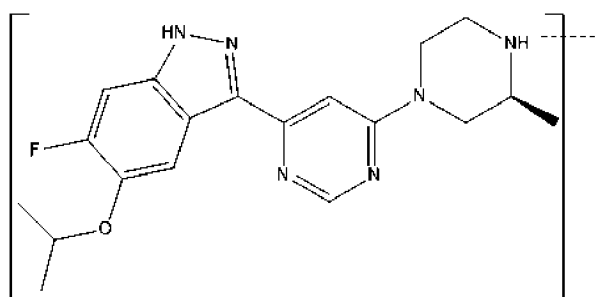
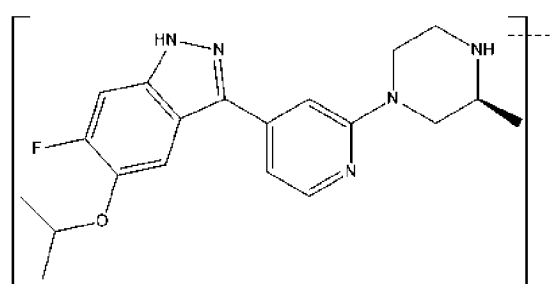
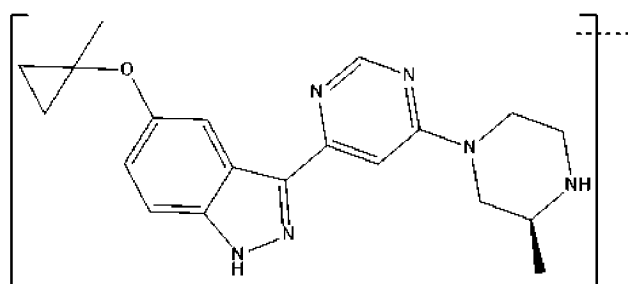
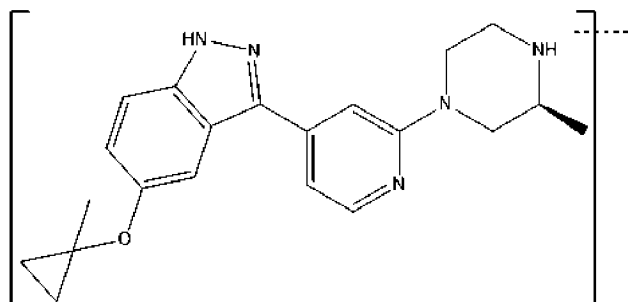
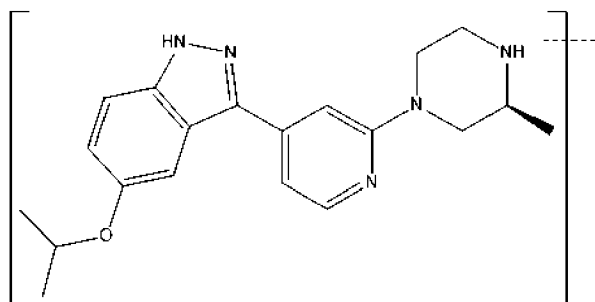
[00144] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном

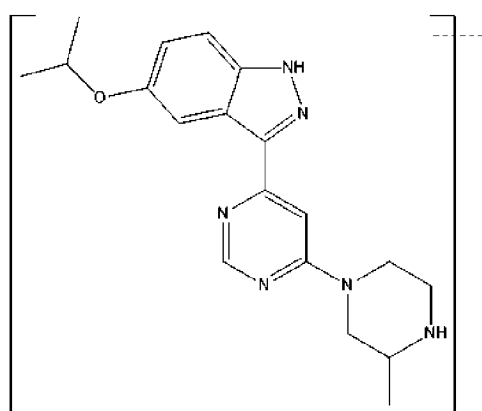
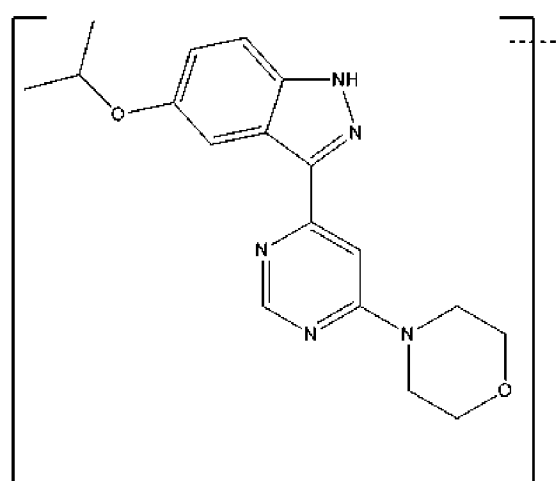
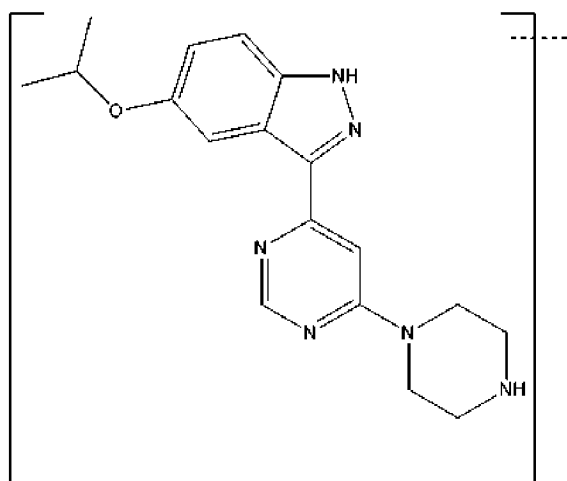
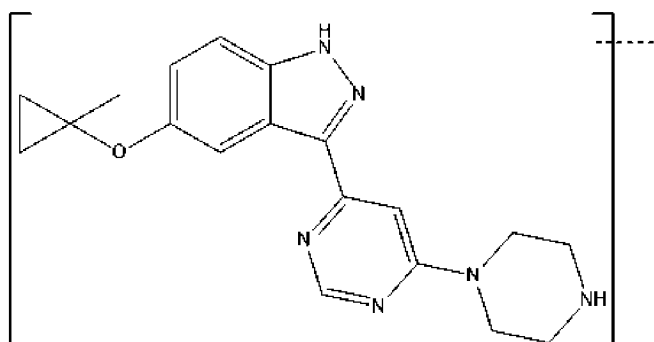
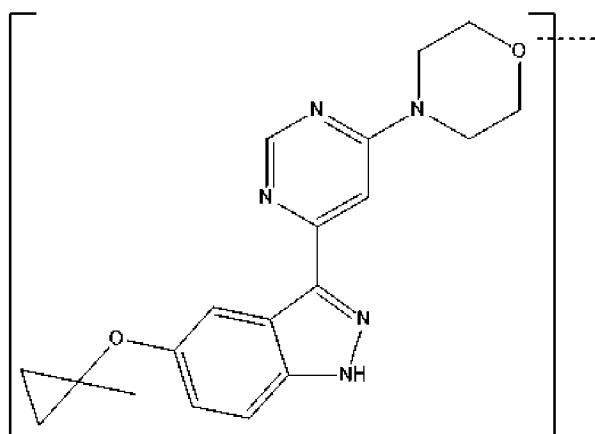
документе, R_1 выбран из , и , где пунктирная линия представляет собой точку присоединения к M или атому кислорода PTM.

[00145] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, R_2 представляет собой H или F.

[00146] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM имеет химическую структуру:

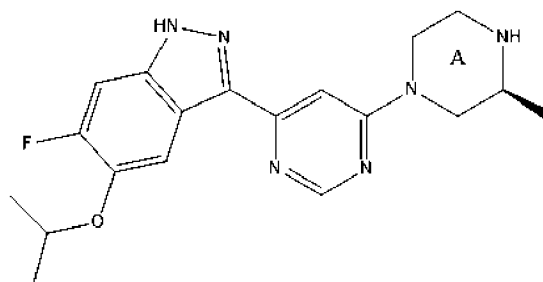
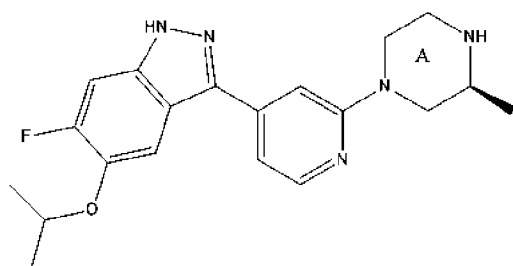
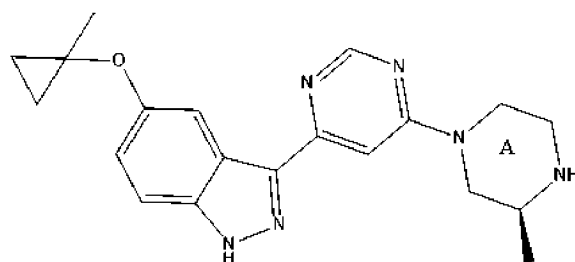
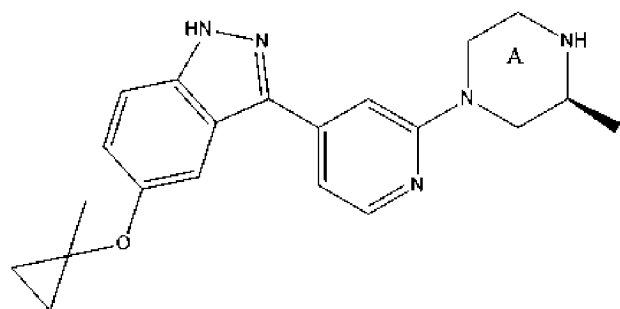
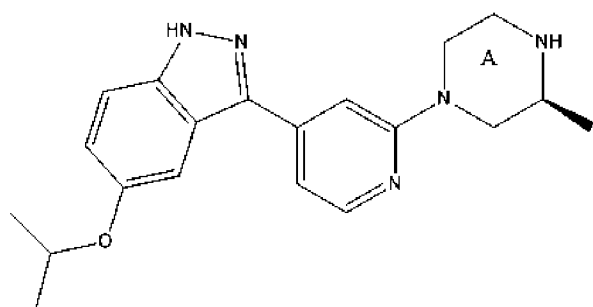
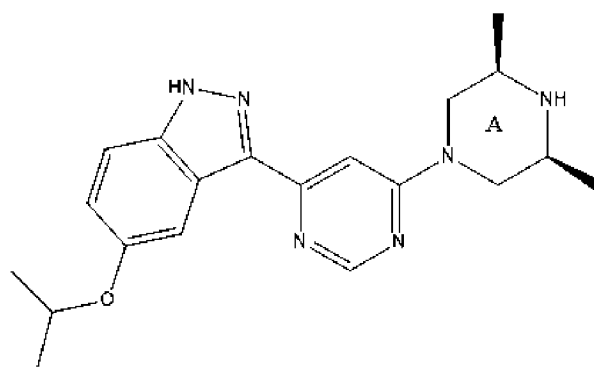
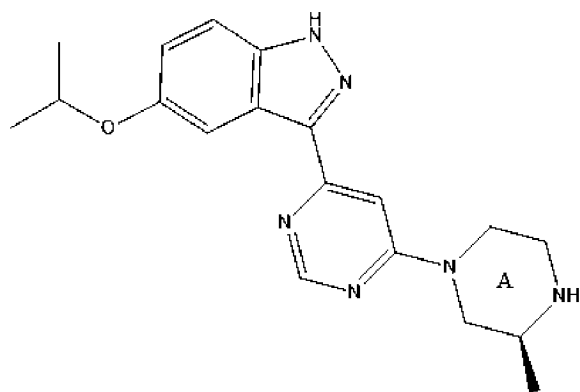
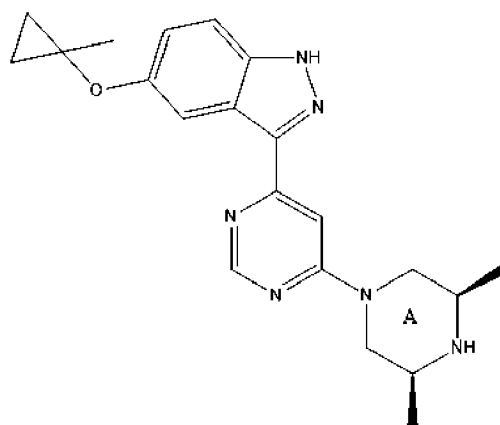
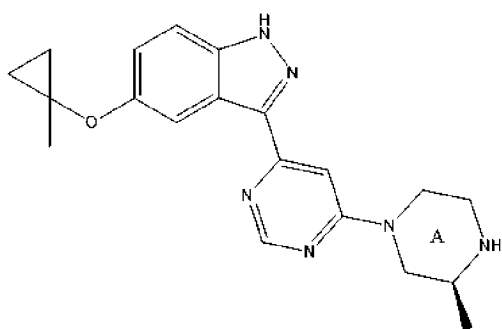


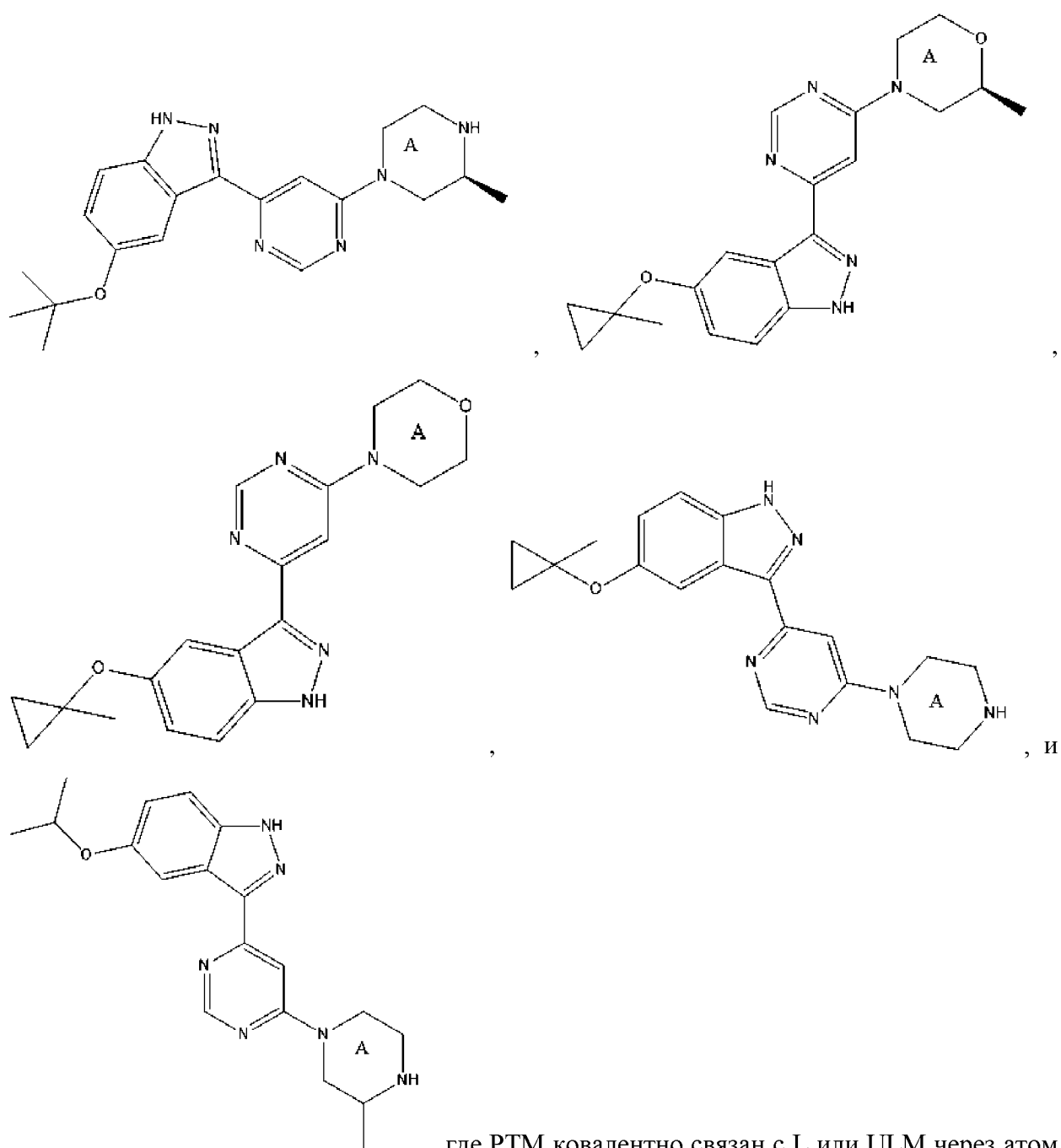




, где PTM указывает точку присоединения к химической линкерной группе или ULM.

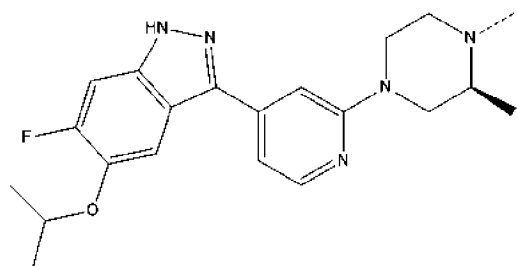
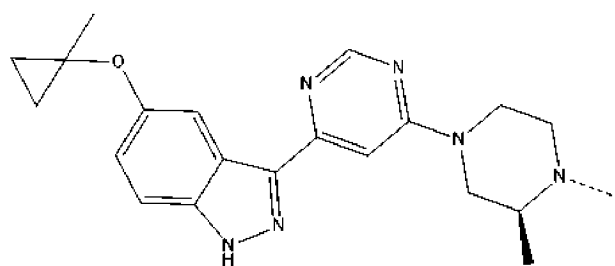
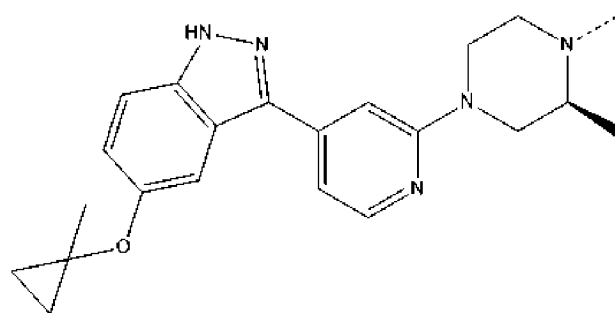
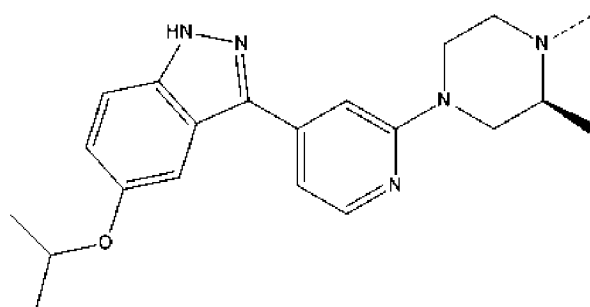
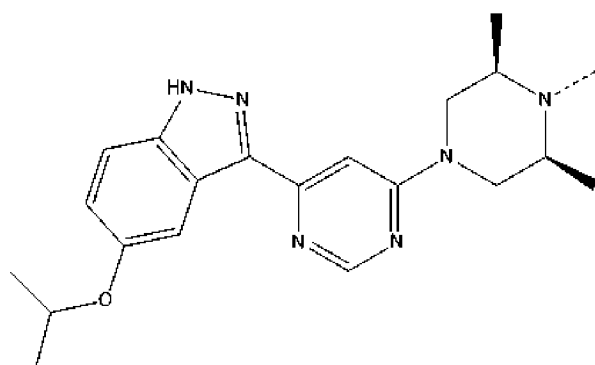
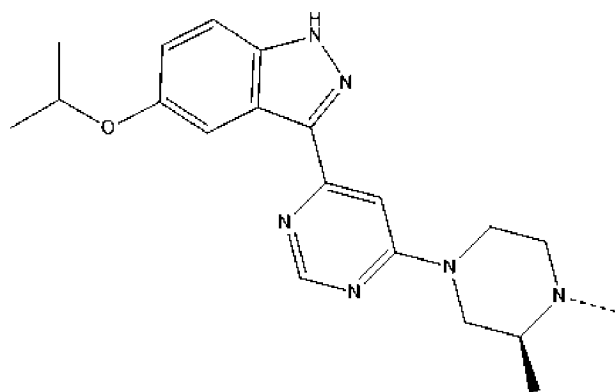
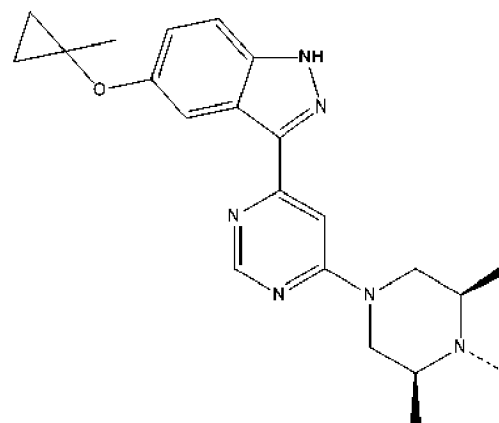
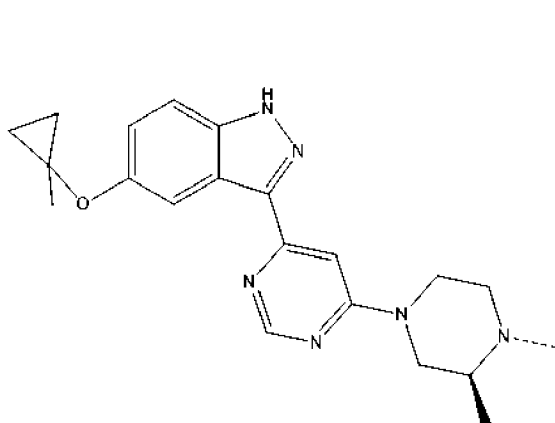
[00147] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM имеет химическую структуру:

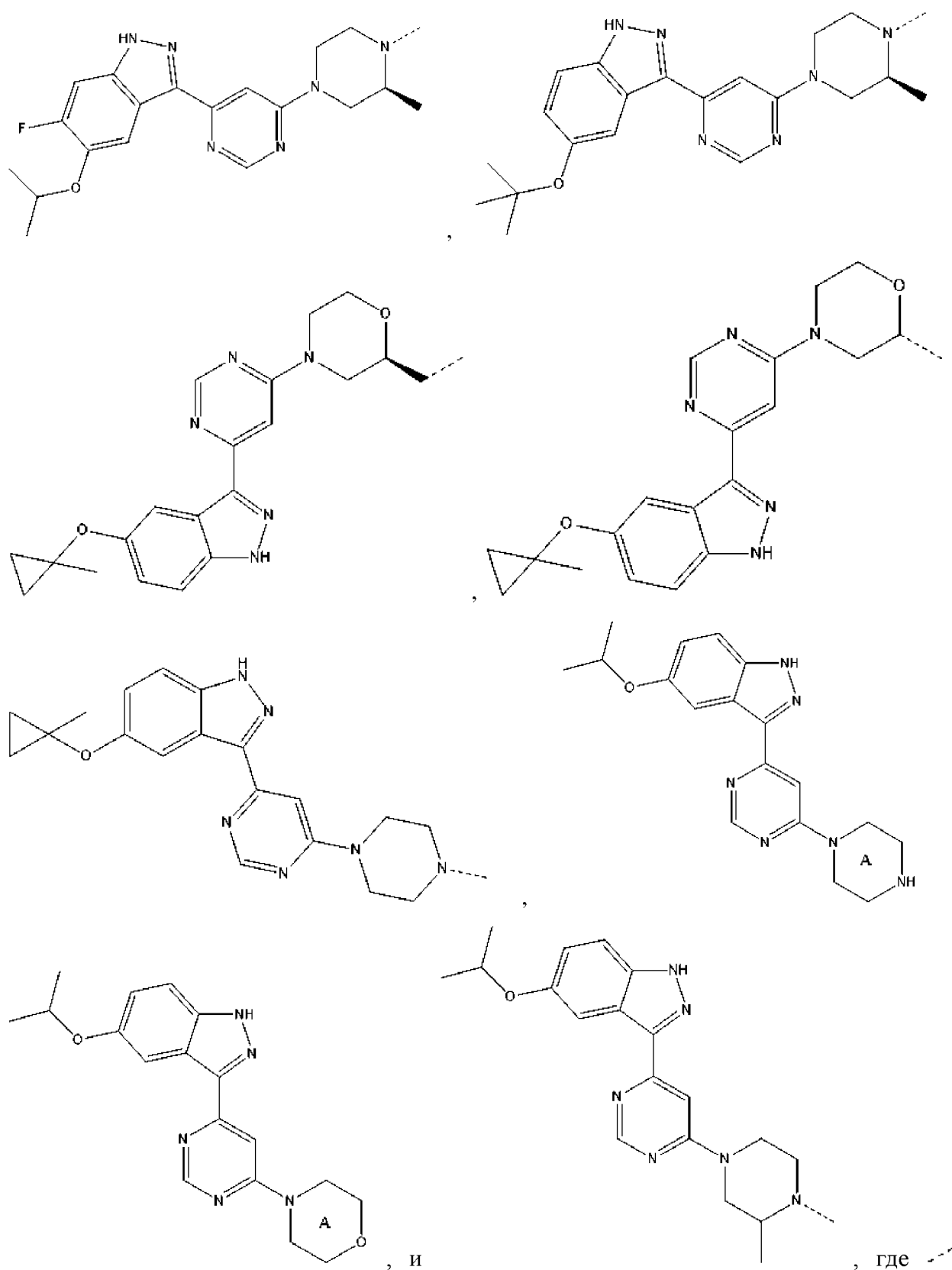




, где PTM ковалентно связан с L или ULM через атом гетероциклоалкила A или его заместитель.

[00148] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в данном документе, PTM имеет химическую структуру:





обозначает точку присоединения к L или ULM.

Терапевтические композиции

[00149] Данное изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества по меньшей мере

одного бифункционального соединения, описанного в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или эксципиентом.

[00150] В дополнительном аспекте в описании представлены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, как описано в данном документе, или его солевую форму, и фармацевтически приемлемый носитель, добавку или эксципиент и, необязательно, дополнительный биологически активный агент. Терапевтические композиции вызывают целевую деградацию белка у пациента или субъекта, например животного, такого как человек, и могут быть использованы для лечения или облегчения болезненных состояний или состояний, которые модулируются путем деградации целевого белка. В определенных вариантах осуществления терапевтические композиции, описанные в данном документе, можно использовать для осуществления деградации белка для лечения или улучшения состояния при воспалительных заболеваниях, опосредованных LRRK2, аутоиммунных заболеваниях или раке. В определенных дополнительных вариантах осуществления заболевание представляет собой идиопатическую БП, БП, связанную с мутацией LRRK2 (например, БП, связанную с одной или несколькими мутациями, активирующими LRRK2), первичные таупатии (например, надъядерный паралич (ПНП) или кортико-базальную дегенерацию (КБД)), деменция с тельцами Леви, болезнь Крона, проказа (например, проказа с воспалительными реакциями 1 типа) и/или нейровоспаление.

[00151] В альтернативных аспектах данное изобретение относится к способу лечения болезненного состояния или облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, путем деградации белка LRRK2 (например, белка LRRK2 дикого типа или мутантного белка LRRK2 (например, мутантный белок LRRK2, включающий одну или несколько мутаций, выбранных из G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H и Y1699C) включающий введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере одного соединения, как описано в данном документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или эксципиентом и необязательно вводимое совместно с дополнительным биологически активным агентом, где композиция эффективна для лечения или облегчения заболевания или расстройства или одного или нескольких его симптомов у субъекта. Способ по данному раскрытию можно использовать для лечения определенных болезненных состояний, состояний или симптомов, включая воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или рак, посредством введения эффективных количеств по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе. Например, способ по данному раскрытию может быть использован для лечения одной или нескольких из болезни Паркинсона (БП), идиопатической БП, БП, связанной с мутацией LRRK2 (например, БП, связанной с одной или несколькими мутациями, активирующими LRRK2), первичных таупатий (например, надъядерный паралич (ПНП) или кортикобазальная дегенерация (КБД)), деменция с тельцами Леви, болезнь Крона, проказа (например,

проказа с воспалительными реакциями типа 1) и нейровоспаление (например, наблюдаемое при болезни Альцгеймера, БП, рассеянном склерозе, травматической черепно-мозговой травме, травме спинного мозга и др.).zhe

[00152] Данное раскрытие дополнительно включает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемую соль, в частности, соли присоединения кислот или оснований соединений, описанных в данном документе. Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей вышеупомянутых соединений, пригодных согласно данному аспекту, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [т.е., 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)]соли, среди многих других.

[00153] Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солевых форм соединений по данному раскрытию. Химические основания, которые можно использовать в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей оснований описанных в данном документе соединений, представляют собой те, которые образуют с такими соединениями нетоксичные соли оснований. Такие нетоксичные основные соли включают, помимо прочего, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция, цинка и магния), аммония или водорастворимых солей присоединения аминов, таких как N-метилглюкамин-(меглюмин), и низших алканоламмониевых солей и других основных солей фармацевтически приемлемых органических аминов, среди прочих.

[00154] Соединения, описанные в данном документе, могут, в соответствии с раскрытием, вводиться в виде разовой или разделенной дозы пероральным, парентеральным или местным путем. Введение активного соединения может варьироваться от непрерывного (внутривенно капельно) до нескольких пероральных введений в день (например, Q.I.D.) и может включать пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (что может включать усиление проникновения агента), трансбуккальное, сублингвальное, интраназальное, внутриглазное, интратекальное, вагинальное и суппозиторное введение, среди других путей введения. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, , внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или способы инфузии. Пероральные таблетки с энтеросолюбильным покрытием также можно использовать для повышения биодоступности соединений при пероральном пути введения. Наиболее эффективная

лекарственная форма будет зависеть от фармакокинетики конкретного выбранного агента, а также от типа, локализации и тяжести заболевания, состояния или симптома и состояния здоровья пациента. Также может быть использовано введение соединений по данному раскрытию в виде спреев, аэрозолей или аэрозолей для интраназального, интратрахеального или легочного введения. Таким образом, данное раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения, как описано в данном документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или наполнителем. Соединения по данному раскрытию можно вводить в формах с немедленным высвобождением, промежуточным высвобождением или с замедленным или контролируемым высвобождением. Формы с замедленным или контролируемым высвобождением предпочтительно вводят перорально, а также в виде суппозиториев, трансдермальных или других местных форм. Внутримышечные инъекции в липосомальной форме или в форме депо также можно использовать для контроля или поддержания высвобождения соединения в месте инъекции.

[00155] Композиции, описанные в данном документе, могут быть приготовлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, а также могут быть введены в виде препаратов с контролируемым высвобождением. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в этих фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калий сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как проламинсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир и их комбинации.

[00156] Стерильные инъекционные формы описанных в данном документе композиций могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей 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 мягкое нелетучее масло, включая

синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в форме их полиоксиэтилированных производных. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор длинноцепочечного спирта, такой как Ph. Helv или аналогичный спирт.

[00157] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал, среди прочих, известных в данной области техники. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния.

[00158] В альтернативном варианте, описанные в данном документе фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания агента с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарство. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00159] Фармацевтические композиции, как описано в данном документе, также можно вводить местно. Для местного применения фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде трансдермального пластыря, который может представлять собой либо резервуарный пластырь, либо матричный пластырь, содержащий активное соединение в сочетании с одним или несколькими носителями, буферами, усилителями абсорбции и обеспечивающий действие от 1 дня до двух недель непрерывного администрирования.

[00160] В альтернативном варианте, фармацевтические композиции по данному раскрытию могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному раскрытию включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду.

[00161] В альтернативном варианте, фармацевтические композиции по данному раскрытию могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего

активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00162] В альтернативном варианте, фармацевтические композиции по данному раскрытию могут быть составлены для офтальмологического применения. Например, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. В альтернативном варианте, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[00163] Фармацевтические композиции, как описано в данном документе также можно вводить с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методами, хорошо известными в области получения фармацевтического состава, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других принятых солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00164] Количество активного фармацевтического ингредиента в описанной в данном документе фармацевтической композиции, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от состояния субъекта и заболевания, состояния или симптома, подлежащего лечению, конкретного способа введения, и состояние субъекта. Предпочтительно композиции должны содержать от около 0,05 мг до около 750 мг или более, более предпочтительно от около 1 мг до около 600 мг и еще более предпочтительно от около 10 мг до около 500 мг активного ингредиента, отдельно или в сочетании с другим соединением по данному раскрытию.

[00165] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность и биодоступность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и суждение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению.

[00166] Пациента или субъекта, нуждающегося в терапии с использованием соединений по способам, описанным в данном документе, можно лечить путем введения пациенту (субъекту) эффективного количества соединения по данному раскрытию в зависимости от его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе либо отдельно, либо в комбинации с другим известным терапевтическим агентом.

[00167] В определенных аспектах активное соединение комбинируют с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества по желаемому показанию, не вызывая чрезмерной степени серьезных токсических эффектов у пациента, подвергающегося лечению. Предпочтительная доза активного соединения для всех упомянутых в данном документе состояний находится в диапазоне от около 10 нанограммов на килограмм (нг/кг) до 300 миллиграммов на килограмм (мг/кг), предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в день, в более общем случае от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела реципиента/пациента в день. Типичная доза для местного применения будет варьироваться от 0,01 до 5% масс./масс. в подходящем носителе.

[00168] В определенных аспектах соединение удобно вводить в любой подходящей стандартной лекарственной форме, включая, помимо прочего, лекарственную форму, содержащую менее 1 миллиграмма (мг), от 1 мг до 3000 мг или от 5 мг до 500 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы. Часто удобна пероральная доза около 25-250 мг.

[00169] В определенных аспектах активный ингредиент предпочтительно вводят для достижения в плазме пиковых концентраций активного соединения около 0,00001-30 миллимолей (мМ), предпочтительно около 0,1-30 микромолей (мкМ). Это может быть достигнуто, например, внутривенной инъекцией раствора или состава активного ингредиента, необязательно в физиологическом растворе или водной среде, или введением активного ингредиента в виде болюса. Пероральное введение также может быть подходящим для создания эффективных концентраций активного агента в плазме.

[00170] Концентрация активного соединения в лекарственной композиции будет зависеть от скоростей абсорбции, распределения, инактивации и выведения лекарственного средства, а также других факторов, известных специалистам в данной области. Следует отметить, что значения дозировки также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, указанные в настоящем документе, являются только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции. Активный ингредиент можно вводить сразу или его можно разделить на несколько меньших доз, вводимых с различными интервалами времени.

[00171] Композиции для перорального введения обычно включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение или его производное пролекарства могут быть объединены с эксципиентами и использованы в форме таблеток, пастилок или капсул. Фармацевтически совместимые

связующие агенты и/или адъювантные материалы могут быть включены как часть композиции.

[00172] Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза, диспергатор, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или стеротес; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. Когда лекарственная форма единичной дозы представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материала вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло. Кроме того, лекарственные формы единичной дозы могут содержать различные другие вещества, которые изменяют физическую форму единичной дозы, например, сахарное покрытие, шеллак и кишечнорастворимые средства.

[00173] Активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, облатки, жевательной резинки и т.п. Сироп может содержать, помимо активных соединений, сахарозу в качестве подсластителя и определенные консерванты, пигменты, красители и ароматизаторы.

[00174] Активное соединение или его фармацевтически приемлемые соли также можно смешивать с другими активными веществами, которые не ухудшают желаемое действие, или с веществами, дополняющими желаемое действие, такими как противораковые средства, как описано в данном документе среди прочих. В определенных предпочтительных аспектах раскрытия одно или несколько соединений по данному раскрытию вводят совместно с другим биологически активным средством, таким как противораковое средство или средство для заживления ран, включая антибиотик, как описано в данном документе.

[00175] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутривенного, подкожного или местного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

[00176] При внутривенном введении предпочтительными носителями являются физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS).

[00177] В любом аспекте или варианте осуществления активные соединения получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, такими как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалистам в данной области.

[00178] Липосомальные суспензии также могут быть фармацевтически приемлемыми носителями. Их можно приготовить способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811 (который полностью включен в данный документ посредством ссылки). Например, липосомальные составы могут быть приготовлены путем растворения соответствующего липида (липидов) (такого как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахидоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают, оставляя после себя тонкую пленку высушенного липида на поверхности контейнера. Затем в контейнер вводят водный раствор активного соединения. Затем контейнер вращают вручную, чтобы отделить липидный материал от стенок контейнера и диспергировать агрегаты липидов, тем самым формируя липосомальную суспензию.

[00179] Терапевтические способы

[00180] В дополнительном аспекте в описании представлены терапевтические способы, включающие введение эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемого носителя. Терапевтические способы применимы для осуществления деградации белка у пациента или субъекта, нуждающегося в этом, например, у животного, такого как человек, для лечения или облегчения болезненного состояния, условия или родственного симптома, которые можно лечить посредством направленной деградации белка.

[00181] Термины «лечить», «лечение» и «лечение» и т.д., используемые в данном документе, относятся к любому действию, приносящему пользу пациенту, которому могут быть введены данные соединения, включая лечение любого болезненного состояния, условия или симптома, связанный с белком, с которым связываются соединения по данному изобретению. Болезненные состояния или условия, включая рак, которые можно лечить с использованием соединений по данному изобретению, изложены выше.

[00182] В описании представлены терапевтические способы осуществления деградации белков, представляющих интерес для лечения или улучшения состояния при заболевании, например, болезни Паркинсона (БП), первичных таупатиях, деменции с тельцами Леви, болезни Крона, проказе и/или нейровоспалении (например, наблюдается в . В любом аспекте или варианте осуществления заболевание представляет собой В любом аспекте или варианте осуществления заболевание представляет собой идиопатическую БП, БП, связанную с мутацией LRRK2 (например, БП, связанную с

одной или несколькими активирующими мутациями LRRK2), ПСП, КБД, проказу с воспалительными реакциями типа 1, болезнь Альцгеймера, БП, рассеянный склероз, травмы головного и/или спинного мозга. Таким образом, в другом аспекте описание обеспечивает способ убиквитинирования/деградации целевого белка в клетке. В определенных вариантах осуществления способ включает введение бифункционального соединения по изобретению. Контроль или снижение уровней специфического белка в клетках субъекта согласно данному раскрытию обеспечивает лечение болезненного состояния, состояния или симптома. В любом аспекте или варианте осуществления способ включает введение эффективного количества соединения, как описано в данном документе, необязательно включая фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, другой биологически активный агент или их комбинацию.

[00183] В дополнительных вариантах осуществления в описании представлены способы лечения или улучшения состояния при заболевании, нарушении или его симптоме у субъекта или пациента, например, у животного, такого как человек, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемого наполнителя, носителя, адъюванта, другого биоактивного агента или их комбинации, причем композиция эффективна для лечения или облегчения заболевания, расстройства или симптома у определенного субъекта.

[00184] В другом аспекте в описании представлены способы идентификации эффектов деградации представляющих интерес белков в биологической системе с использованием соединений согласно данному раскрытию.

[00185] В другом аспекте описание обеспечивает способ получения молекулы, которая может вызывать деградацию LRRK2 в клетке, включающий стадии: (i) получения малой молекулы, которая связывается с LRRK2 или его мутантной формой; (ii) предоставление фрагмента, связывающего убиквитинлигазу E3 (ULM), предпочтительно CLM, такого как талидомид, помалидомид, леналидомид или их аналог; и (iii) ковалентное связывание малой молекулы со стадией (i) с ULM со стадией (ii) через химическую связывающую группу (L) с образованием соединения, которое связывается как с убиквитинлигазой цереблona E3, так и с белком LRRK2 и/или с мутированной формой в клетке, так что убиквитинлигаза цереблona E3 находится в непосредственной близости от связанного с ней белка LRRK2 и убиквитинирует его, так что убиквитинированный LRRK2 затем деградирует.

[00186] В другом аспекте в описании предложен способ определения того, может ли молекула запускать деградацию белка LRRK2 в клетке, причем способ включает следующие стадии: (i) предоставление молекулы, обладающей способностью запускать деградацию белка LRRK2 в клетке; клетка должна быть обнаружена, причем указанная молекула имеет структуру: CLM-L-PTM, где CLM представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу цереблona E3, способный связывать убиквитинлигазу

цереблону E3 в клетке, где CLM представляет собой талидомид, помалидомид, леналидомид или его аналог; PTM представляет собой фрагмент, нацеленный на белок, который представляет собой малую молекулу, которая связывается с LRRK2 и/или его мутированной формой LRRK, причем указанный LRRK2 имеет по меньшей мере один остаток лизина, доступный для убиквитинирования убиквитинлигазой cereblon E3, связанной с CLM молекулы; и L представляет собой химическую связывающую группу, которая ковалентно связывает CLM с PTM с образованием молекулы; (ii) инкубирование клетки, экспрессирующей белок LRRK2, в присутствии молекулы стадии (i); и (iii) определение того, был ли расщеплен белок LRRK2 в клетке.

[00187] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, малая молекула, способная связывать LRRK2, представляет собой малую молекулу, которая связывает LRRK2. В некоторых вариантах осуществления малая молекула, которая связывает LRRK2, является такой, как описано в данном документе.

[00188] В другом аспекте указанного лечения данное раскрытие обеспечивает способ лечения пациента-человека, нуждающегося в указанном лечении болезненного состояния, состояния или симптома, причинно связанного с LRRK2 и/или мутантной формой LRRK2, экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, агрегацией, накоплением, неправильной укладкой или нарушением регуляции, при которых деградация белка LRRK2 оказывает терапевтическое действие на пациента, причем способ включает введение пациенту эффективного количества соединения согласно данному раскрытию, необязательно в комбинации с другим биоактивным агентом.

[00189] В другом аспекте указанного лечения данное раскрытие обеспечивает способ лечения пациента-человека, нуждающегося в указанном лечении болезненного состояния, состояния или симптома, причинно связанного с экспрессией альфа-синуклеина, сверхэкспрессией, мутацией, агрегацией, накоплением, неправильной укладкой или дисрегуляцией, при которых деградация белка LRRK2 и/или его мутантной формы будет оказывать терапевтическое действие на пациента, причем способ включает введение пациенту эффективного количества соединения согласно данному раскрытию, необязательно в комбинации с другим биоактивным агентом.

[00190] В другом аспекте указанного лечения данное раскрытие обеспечивает способ лечения пациента-человека, нуждающегося в указанном лечении болезненного состояния, состояния или симптома, причинно связанного с экспрессией альфа-синуклеина, сверхэкспрессией, мутацией, агрегацией, неправильной укладкой или нарушением регуляции, при которых деградация белка LRRK2 и/или его мутантной формы будет оказывать терапевтическое действие на пациента, причем способ включает введение пациенту эффективного количества соединения согласно данному раскрытию, необязательно в комбинации с другим биологически активным агентом.

[00191] В другом аспекте указанного лечения данное раскрытие обеспечивает способ лечения пациента-человека, нуждающегося в указанном лечении болезненного состояния, состояния или симптома, причинно связанного с экспрессией тау-белка,

сверхэкспрессией, мутацией, агрегацией, неправильной укладкой или дисрегуляцией, где деградация белка LRRK2 и/или его мутантной формы будет оказывать терапевтическое действие на пациента, причем способ включает введение пациенту эффективного количества соединения согласно данному раскрытию, необязательно в комбинации с другим биологически активным агентом.

[00192] Болезненное состояние, состояние или симптом может быть вызвано микробным агентом или другим экзогенным агентом, таким как вирус, бактерия, грибок, простейшие или другой микроб, или может быть болезненным состоянием, которое вызвано экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, неправильной укладкой или нарушением регуляции белка, что приводит к болезненному состоянию, состоянию или симптому.

[00193] В другом аспекте данное раскрытие обеспечивает способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния у субъекта, включающий следующие этапы:

предоставление субъекта, идентифицированного как имеющего симптом заболевания или состояния, причинно связанного с экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, неправильной укладкой или нарушением регуляции белка LRRK2 и/или его мутантной формы у субъекта, и симптом заболевания или состояния лечится или ослабевает путем деградации белка LRRK2 и/или его мутантной формы в клетках субъекта; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, содержащего малую молекулу по данному изобретению, так что белок LRRK2 и/или его мутантная форма расщепляются, тем самым лечат или облегчают по меньшей мере один симптом заболевания или состояния у субъекта.

[00194] Термин «патологическое состояние или состояние» используется для описания любого болезненного состояния или состояния, при котором происходит сверхэкспрессия белка, мутация, неправильный фолдинг или дисрегуляция (например, количество белка, экспрессируемого у пациента, повышено) и где деградация белка LRRK2 и/или его мутантной формы для снижения или стабилизации уровня белка LRRK2 (независимо от того, мутирован ли он или нет) у пациента обеспечивает благотворное лечение или облегчение симптомов у нуждающегося в этом пациента. В определенных случаях болезненное состояние, состояние или симптом можно вылечить.

[00195] Болезненное состояние, состояние или симптом, которые можно лечить с помощью соединений согласно данному раскрытию, включают, например, болезнь Паркинсона (БП), идиопатическую БП, БП, связанную с мутацией LRRK2 (например, БП, связанную с одной или несколькими мутациями, активирующими LRRK2), первичные таупатии (например, надъядерный паралич (ПНП) или кортикобазальная дегенерация (КБД)), деменция с тельцами Леви, болезнь Крона, проказа (например, проказа с воспалительными реакциями 1-го типа) и/или нейровоспаление (например, наблюдаемое при болезни Альцгеймера, БП, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма, повреждение спинного мозга и др.).

[00196] Термин «биоактивный агент» используется для описания агента, отличного от соединения в соответствии с данным изобретением, который используется в комбинации с соединением по данному изобретению в качестве агента с биологической активностью, способствующей осуществлению намеченной терапии, ингибированию и/или предупреждению/профилактике, для которой используются соединения по данному изобретению. Предпочтительные биологически активные агенты для применения в данном документе включают те агенты, которые обладают фармакологической активностью, аналогичной той, для которой используются или вводятся соединения по данному изобретению, и включают, например, противораковые агенты, противовирусные агенты, особенно включая анти-ВИЧ-агенты и анти-ВГС-агенты, противомикробные средства, противогрибковые средства и др.

[00197] Термин «дополнительный агент против аутоиммунного заболевания» используется для описания терапевтического средства против аутоиммунного заболевания, которое можно комбинировать с соединением по данному изобретению для лечения аутоиммунного заболевания. Такие агенты включают, например, инфликсимаб, тофацитиниб, барицитиниб, секукинумаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пепол, антипролиферативные препараты (например, микофенолата мофетил) и кортикостероиды.

[00198] Термин «фармацевтически приемлемое производное» используется во всем описании для описания любой фармацевтически приемлемой формы пролекарства (такой как сложный эфир, амид, другая группа пролекарства), которая при введении пациенту прямо или косвенно обеспечивает соединения по данному изобретению или активный метаболит соединения по данному изобретению.

[00199] **ПРИМЕРЫ**

[00200] СОКРАЩЕНИЯ

ACN Ацетонитрил

AcOH Уксусная кислота

Woc *трет*-бутоксикарбонил

dba Дибензилиденацетон

DBU 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДХМ Дихлорметан

DMA Диметилацетамид

DME Диметоксиэтан

DMF Диметилформамид(ДМФА)

DMSO Диметилсульфоксид(ДМСО)

DMAC/DMA Диметилацетамид

DIEA N, N-Диизопропилэтиламин

EDTA Этилендиаминтетрауксусная кислота

EtOAc/EA этилацетат

EtOH этанол

FA Муравьиная кислота
 HPLC Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
 Гц Герц
 IBX 2-Иодоксибензойная кислота
 ЛАН ЛАГ литийалюминийгидрид
 LCMS жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
 LiHMDS Бис(триметилсилил)амид лития
 MHz мегагерц (МГц)
 NBS N-бромсукцинимид
 NCS N-хлорсукцинимид
 NMR ядерный магнитный резонанс (ЯМР)
 NMP N-метил-2-пирролидон
 MeOH метанол
 MPLC Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
 MTBE метил трет-бутиловый эфир
 PE петролейный эфир
 Psi Фунт-сила на квадратный дюйм
 RT или r.t. комнатная температура
 SFC Сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ)
 TEA триэтиламин
 THF тетрагидрофуран (ТГФ)
 TFA трифторуксусная кислота (ТФУ)
 TLC тонкослойная хроматография (ТСХ)
 TMS триметилсилил (TMS)

[00201] **Общий синтетический подход**

[00202] Синтетическая реализация и оптимизация бифункциональных молекул, как описано в данном документе, могут осуществляться остоадийно или модульно. Например, идентификация соединений, которые связываются с белком-мишенью, т. е. LRRK2, может включать кампании скрининга с высокой или средней пропускной способностью, если подходящие лиганды не доступны сразу. Нет ничего необычного в том, что исходные лиганды требуют итеративного проектирования и циклов оптимизации для улучшения субоптимальных аспектов, выявленных по данным подходящих анализов *in vitro* и фармакологических и/или ADMET. Часть кампании по оптимизации/SAR будет заключаться в исследовании положений лиганда, которые устойчивы к замещению и которые могут быть подходящими местами для присоединения химической связывающей группы, упомянутой в данном документе ранее. Там, где доступны кристаллографические или структурные данные ЯМР, их можно использовать для сосредоточения таких синтетических усилий.

[00203] Аналогичным образом можно идентифицировать и оптимизировать лиганды для лигазы E3.

[00204] Имея в наличии PTM и ULM (например, CLM), специалист в данной области техники может использовать известные способы синтеза для их комбинирования с химическими связывающими группами или без них. Химическая связывающая группа (группы) может быть синтезирована с различными составами, длинами и гибкостью и функционализирована таким образом, что группы PTM и ULM могут быть присоединены последовательно к дистальным концам линкера. Таким образом, библиотека бифункциональных молекул может быть реализована и профилирована в фармакологических исследованиях *in vitro* и *in vivo*, а также в исследованиях ADMET/PK. Как и в случае с группами PTM и ULM, конечные бифункциональные молекулы могут подвергаться итеративным циклам проектирования и оптимизации для определения молекул с желаемыми свойствами.

[00205] В некоторых случаях для облегчения получения желаемых материалов могут потребоваться стратегии защитных групп и/или взаимопревращения функциональных групп (FGI). Такие химические процессы хорошо известны химикам-органикам, и многие из них можно найти в таких текстах, как “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley), and “Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley).

[00206] **Процедуры синтеза**

[00207] **Общие способы синтеза**

Схема 1:



Схема 2:

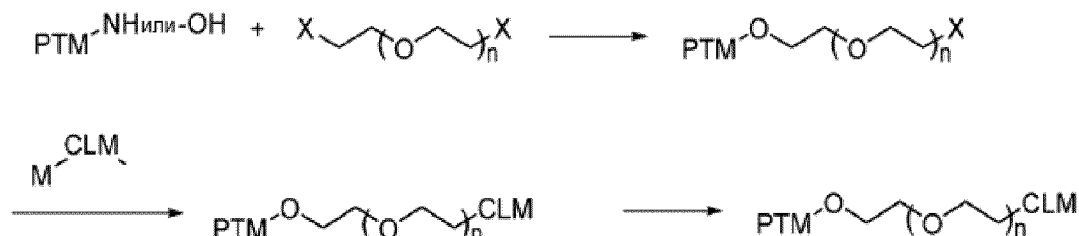
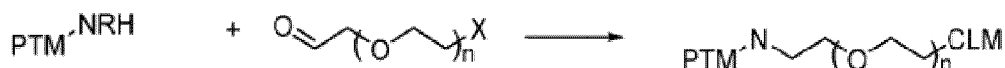


Схема 3:



X представляет подходящую уходящую группу (например, OTs, OMs, Cl, Br и т. д.)

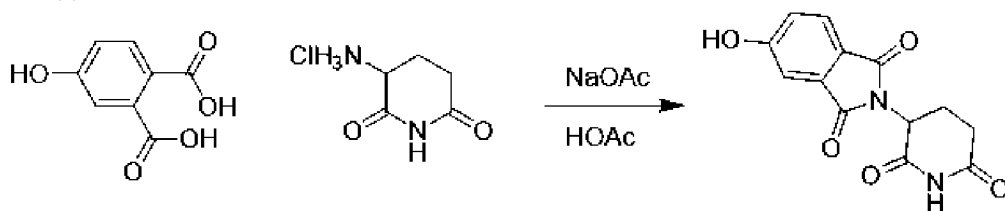
Y представляет собой первичный или вторичный амин или спирт

M представляет собой металлизированную версию TLM (Na⁺, Cs⁺, Li⁺ и т. д.)

PG представляет собой подходящую защитную группу

[00208] Пример синтеза промежуточного соединения 1, 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона

Стадия 1

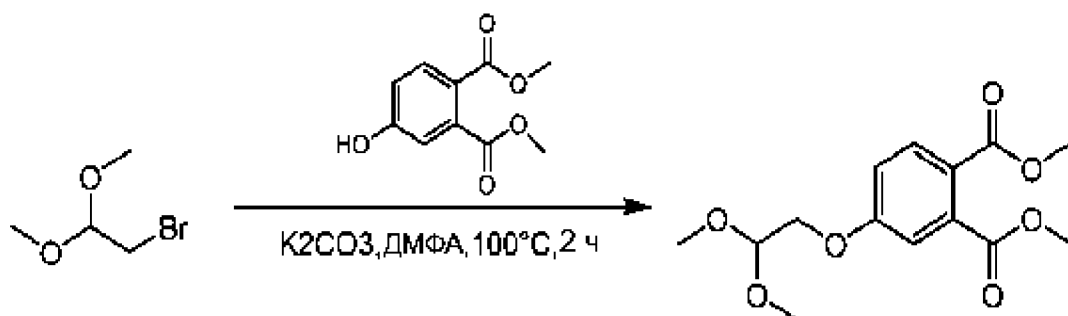


К раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона (4,1 г, 24,7 ммоль, 1,50 экв, соль HCl) в уксусной кислоте (45 мл) добавляли ацетат натрия (4,1 г, 49,4 ммоль, 3,00 экв), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли 4-гидроксифталевую кислоту (3,0 г, 16,5 ммоль, 1,00 экв) и нагревали до 120°C, перемешивая в течение дополнительных 11 часов. ЖХ-МС показала, что желаемый МС обнаружен и реакция завершена. Смесь концентрировали, затем выливали в воду (20 мл) и затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол=от 50:1 до 10:1) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (3,9 г, 14,3 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного

твёрдого вещества.

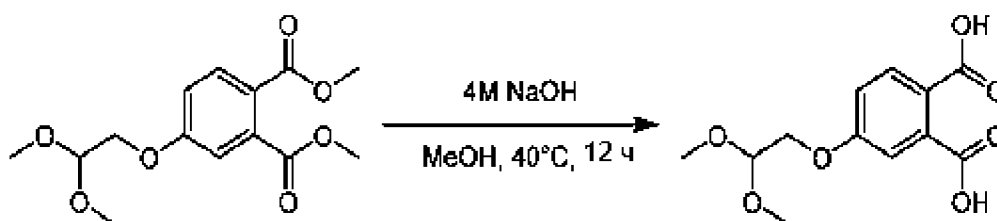
[00209] **Пример синтеза промежуточного соединения 2, 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиацетальдегида.**

Стадия 1



К раствору 2-бром-1,1-диметоксиэтана (3,22 г, 19,04 ммоль, 2 экв.) в диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (3,95 г, 28,56 ммоль, 3 экв.) и диметил-4- гидроксibenзол-1,2-дикарбоксилат (2 г, 9,52 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 часов. ЖХ-МС показала, что 4-гидроксibenзол-1,2-дикарбоксилат полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили 200 мл воды при $25^\circ C$ и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=от 15:1 до 8:1). Соединение диметил-4-(2,2-диметоксиэтокси)бензол-1,2-дикарбоксилат (2,64 г, 8,85 ммоль, выход 92%) получали в виде желтого масла.

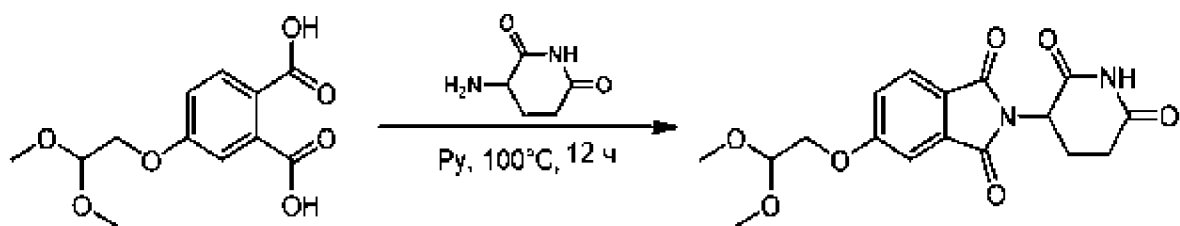
Стадия 2



К раствору диметил-4-(2,2-диметоксиэтокси)бензол-1,2-дикарбоксилата (2,64 г, 8,86 ммоль, 1 экв.) в метиловом спирте (20 мл) добавляли гидроксид натрия (4 М, 4,43 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при $40^\circ C$ в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили 20 мл соляной кислоты при $20^\circ C$, затем разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 4-(2,2-диметоксиэтокси)фталевая кислота (2,2 г, 8,14 ммоль, выход 91%) получали в виде

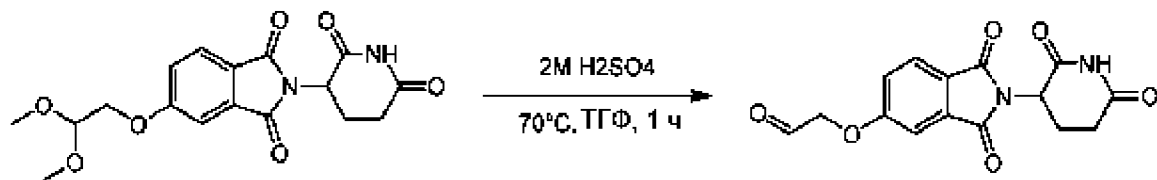
желтого масла.

Стадия 3



К раствору 4-(2,2-диметоксиэтокси)фталевой кислоты (2,2 г, 8,14 ммоль, 1 экв.) в пиридине (10 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион (2,01 г, 12,21 ммоль, 1,5 экв, гидрохлорид). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления пиридина (10 мл). Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=от 10:1 до 3:1). Соединение 5-(2,2-диметоксиэтокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (1,6 г, 4,20 ммоль, выход 51%, чистота 95%) получали в виде желтого масла.

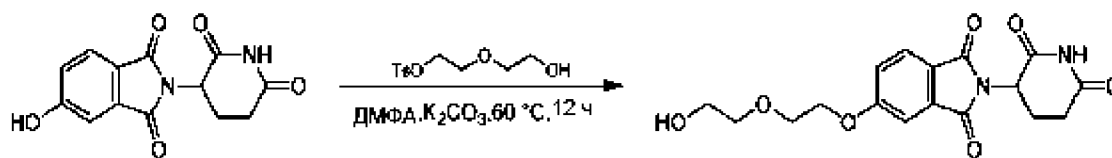
Стадия 4



К раствору 5-(2,2-диметоксиэтокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (192 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли серную кислоту (2 М, 10,6 мл, 40 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл бикарбоната натрия при 20°C, затем разбавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил] оксиацетальдегид (160 мг, 0,50 ммоль, выход 95%) получали в виде белого твердого вещества.

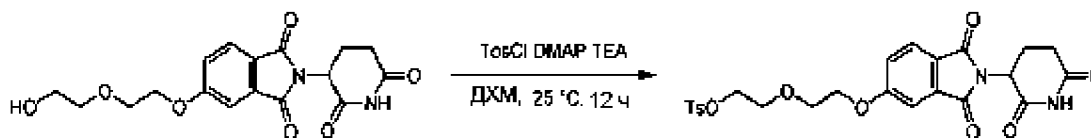
[00210] **Пример синтеза промежуточного соединения 3, 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этил-4-метилбензолсульфоната**

Стадия 1



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (300 мг, 1,09 ммоль, 1 экв) и 2-(2-гидроксиэтокси)этил 4-метилбензолсульфоната (341 мг, 1,31 ммоль, 1,2 экв) в N, N-диметилформамиде (4 мл), добавляли карбонат калия (302 мг, 2,19 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол=от 1:0 до 50:1) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]изоиндолин-1,3-диона (400 мг) в виде желтого масла.

Стадия 2

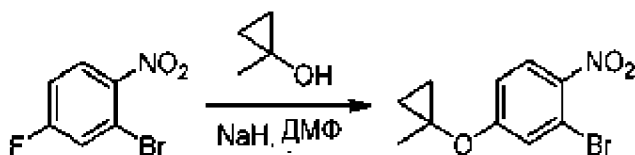


К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 1,10 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (5 мл) добавляли паратолуолсульфонилхлорид (315 мг, 1,66 ммоль, 1,5 экв), 4-диметиламинопиридин (13 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв) и триэтиламин (335 мг, 3,31 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией с обращенной фазой (дихлорметан:метанол=20:1) с получением 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этил-4-метилбензолсульфоната (150 мг, 0,29 ммоль, выход 26%) в виде бесцветного масла.

[00211] Родственные промежуточные соединения 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат, 2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат и 2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат были получены аналогично с 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этил-4-метилбензолсульфонатом.

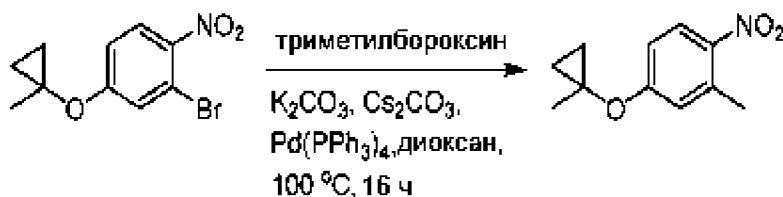
[00212] Пример синтеза типового Соединения 1

Стадия 1



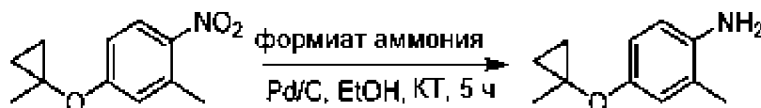
К раствору 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (16,78 г, 76,28 ммоль, 1,1 экв) и 1-метилциклопропанола (5 г, 69,34 ммоль, 1 экв) в ДМФА (160 мл) добавляли NaH. (4,16 г, 104,01 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,5 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Затем раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 4 часов. ТСХ показала, что появились новые пятна. Остаток выливали в воду (200 мл) и перемешивали 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-2% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-бром-4-(1-метилциклопропокси)-1-нитробензола (14,3 г, 52,56 ммоль, выход 75,79%) в виде желтого масла.

Стадия 2



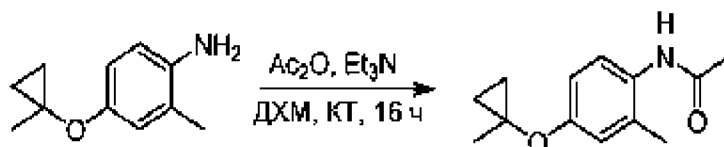
К смеси 2-бром-4-(1-метилциклопропокси)-1-нитробензола (14,3 г, 52,56 ммоль, 1 экв), K₂CO₃ (14,53 г, 105,11 ммоль, 2 экв и Cs₂CO₃ (17,12 г, 52,56 ммоль, 1 экв) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (32,99 г, 131,39 ммоль, 36,73 мл, 50% чистоты в EtOAc, 2,5 экв) и Pd(PPh₃)₄ (6,07 г, 5,26 ммоль, 0,1 экв)) при 20°C, затем нагревают до 100°C и перемешивают в течение 16 часов с получением желтого раствора. ТСХ показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и концентрировали под вакуумом. К этому остатку добавляли PE:EtOAc (10:1, 100 мл) и смесь фильтровали через слой силикагеля. Фильтровальный слой промывали растворителем петролейный эфир:EtOAc (10:1, 1000 мл). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-1% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-метил-4-(1-метилциклопропокси)-1-нитробензола (11 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3



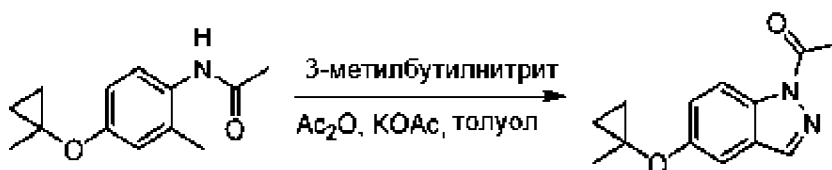
К смеси 2-метил-4-(1-метилциклопропокси)-1-нитробензола (11 г, 53,08 ммоль, 1 экв) в EtOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (4 г, 5,31 ммоль, 0,1 экв) и формиат аммония (40,17 г, 636,99 ммоль, 12 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением черной смеси. ТСХ показала, что реакция завершена. Смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали EtOAc (3×200 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-метил-4-(1-метилциклопропокси)анилина (9,8 г, неочищенный) в виде масла красного цвета.

Стадия 4



К смеси 2-метил-4-(1-метилциклопропокси)анилина (9,8 г, 55,29 ммоль, 1 экв) и Et₃N (13,99 г, 138,23 ммоль, 19,24 мл, 2,5 экв) в ДХМ (100 мл) добавляли Ac₂O (11,29 г, 110,58 ммоль, 10,36 мл, 2 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. ТСХ показала, что реакция завершена. Реакцию гасили насыщенным раствором водного NaHCO₃ (30 мл) до доведения pH до 7-8 и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-[2-метил-4-(1-метилциклопропокси)фенил]ацетамида (9,3 г, 42,41 ммоль, выход 76,71%) в виде желтого масла.

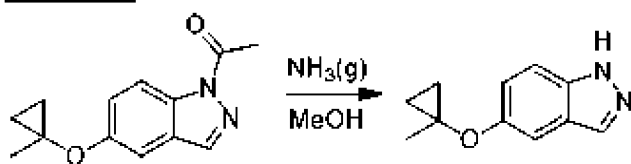
Стадия 5



К раствору N-[2-метил-4-(1-метилциклопропокси)фенил]ацетамида (9,3 г, 42,41 ммоль, 1 экв) в толуоле (100 мл) добавляли KOAc (6,24 г, 63,62 ммоль, 1,5 экв) и Ac₂O (19,92 г, 195,09 ммоль, 18,27 мл, 4,6 экв) при 20°C, раствор нагревали до 80°C, затем по каплям добавляли 3-метилбутилнитрит (19,87 г, 169,65 ммоль, 22,84 мл, 4 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершена. Затем реакционную смесь фильтровали, влажный осадок промывали EtOAc (70 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-[5-(1-метилциклопропокси)индазол-1-ил]этанона (8 г,

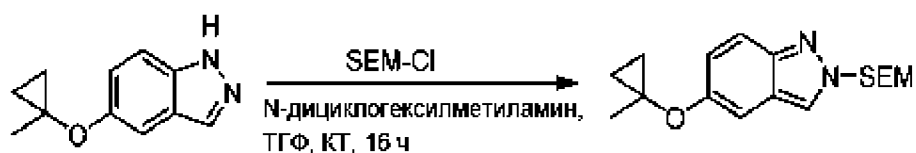
неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6



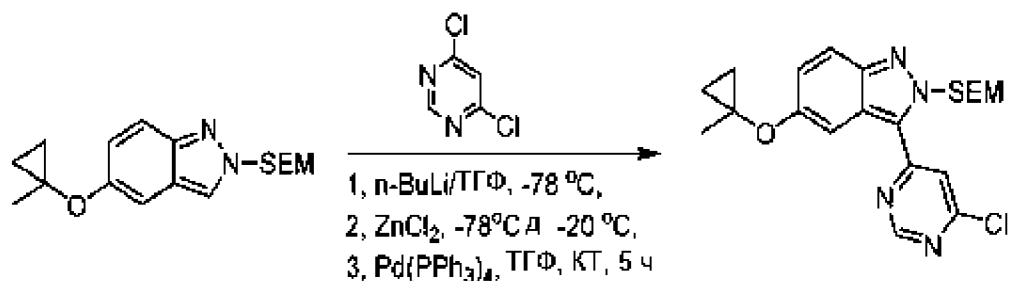
К смеси 1-[5-(1-метилциклопропокси)индазол-1-ил]этанона (8 г, 34,74 ммоль, 1 экв) в MeOH (80 мл) добавляли $\text{NH}_3(\text{г})/\text{MeOH}$ (7 М, 24,82 мл, 5 экв) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением желтого раствора. ТСХ показала, что реакция завершена. Раствор концентрировали в вакууме с получением 5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (7,8 г, сырой) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 7



К смеси 5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (7,8 г, 41,44 ммоль, 1 экв) в ТГФ (80 мл) добавляли N-дициклогексилметиламин (10,52 г, 53,87 ммоль, 1,3 экв) и SEM-Cl (8,29 г, 49,73 ммоль, 8,80 мл, 1,2 экв) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, с получением оранжевого раствора. ТСХ показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (60 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением триметил-[2-[[5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил]метокси]этил]силана (5,4 г, 16,96 ммоль, выход 40,92%) в виде желтого масла.

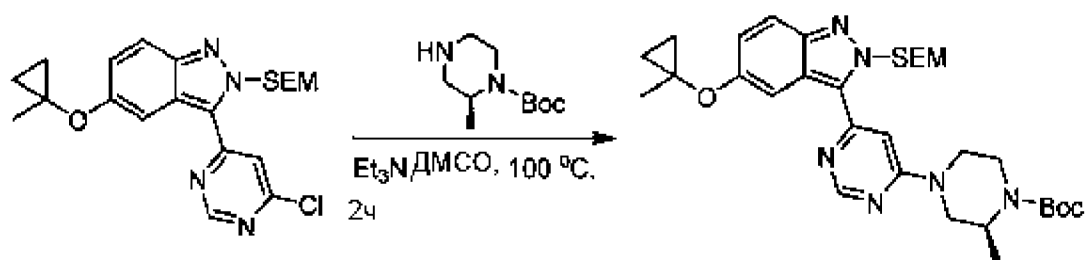
Стадия 8



К смеси триметил-[2-[[5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил]метокси]этил]силана (4,36 г, 13,70 ммоль, 5,32e-1 экв) в ТГФ (6 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 13,40 мл, 1,3 экв) при -70°C в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и по каплям добавляли раствор ZnCl_2 (0,7 М, 55,20 мл, 1,5 экв) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа. при -40°C. Смесь 4,6-

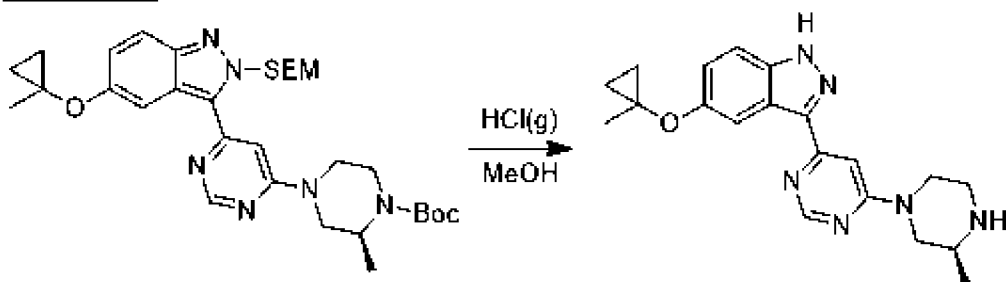
дихлорпиримидина (4,22 г, 28,34 ммоль, 1,1 экв) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,49 г, 1,29 ммоль, 0,05 экв) в ТГФ (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч и добавляли к раствору. Холодную баню убрали и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч с получением желтого раствора. ТСХ показала, что исходный материал остался, и в то же время образовались новые пятна. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил] метокси] этилтриметилсилана (2,9 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 9



К смеси 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил]метокси]этилтриметилсилана (500 мг, 1,16 ммоль, 1 экв) и трет-бутил-(2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (697,02 мг, 3,48 ммоль, 3 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли Et_3N (704,34 мг, 6,96 ммоль, 968,82 мкл, 6 экв) одной порцией. и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (802 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

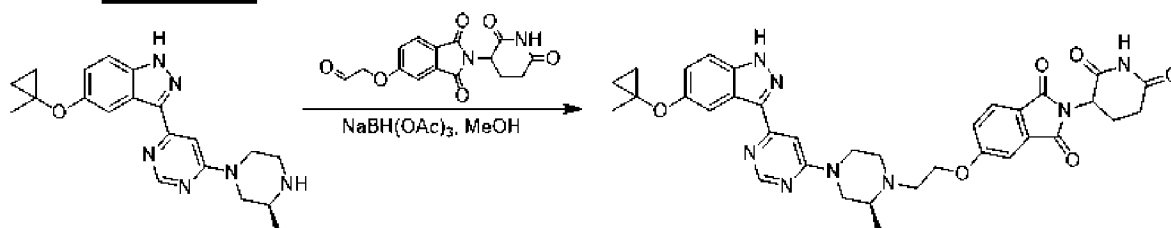
Стадия 10.



К смеси трет-бутил (2S)-2-метил-4-[6-[5-[(1-метилциклопропил)метил]-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата

(802 мг, 1,35 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (771,25 мг, 6,76 ммоль, 500,81 мкл, 5 экв) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли HCl (4 М, 338,20 мкл, 1 экв) в MeOH (5 мл) при 25°C, затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение 0,5 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C. Остаток выливали в NaHCO₃ (5 мл) для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетата в MeOH) с получением 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (450 мг, 1,18 ммоль, выход 87,41%, чистота 95,77%) в виде твердого вещества желтого цвета.

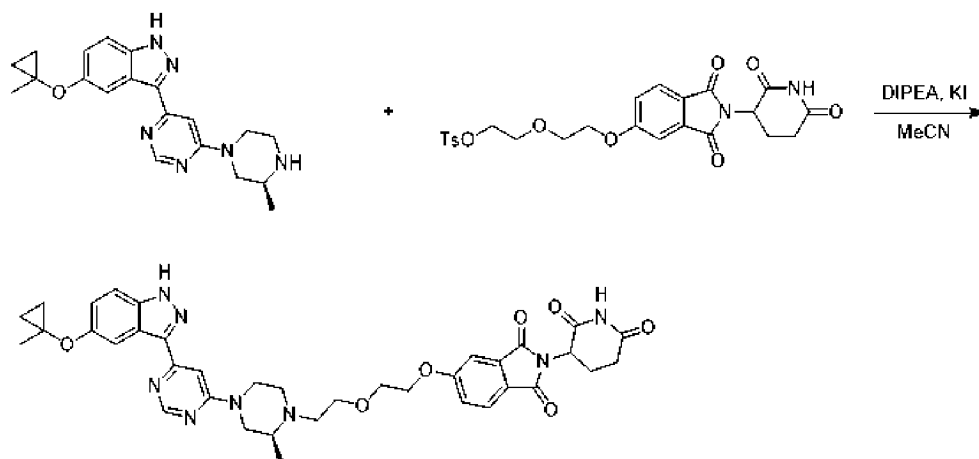
Стадия 11.



Смесь 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (104,76 мг, 287,45 мкмоль, 1 экв), 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксикальдегид (100 мг, 316,19 мкмоль, 1,1 экв), NaOAc (70,74 мг, 862,34 мкмоль, 3 экв), CH₃COOH (17,26 мг, 287,45 мкмоль, 16,44 мкл, 1 экв) и NaBH₃CN (36,13 мг, 574,89 мкмоль, 2 экв) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в MeOH). Смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 48%-68%, 10 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]изоиндолин-1,3-диона (12,08 мг, 18,17 мкмоль, выход 6,32%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

[00213] Пример синтеза типового Соединения 2

Стадия 1

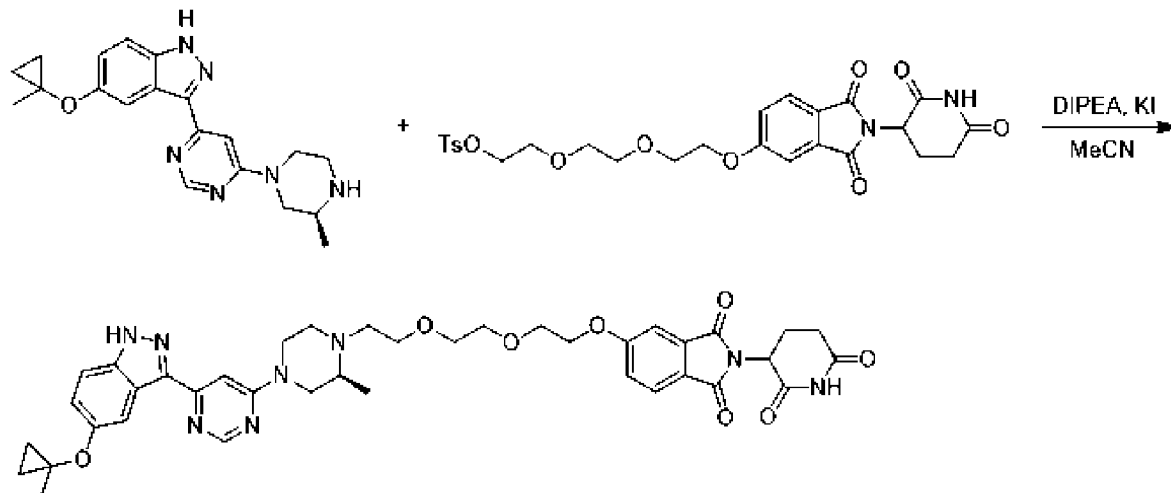


К смеси 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (70 мг, 192,07 мкмоль, 1 экв), KI (63,77 мг, 384,15 мкмоль, 2 экв) и 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этил 4-метилбензолсульфоната (99,21 мг, 192,07 мкмоль, 1 экв) в ACN (2 мл) добавляли DIPEA (124,12 мг, 960,37 мкмоль, 167,28 мкл, 5 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Остаток выливали в воду (2 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×2 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в MeOH). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (11,63 мг, 16,41 мкмоль, выход 8,54%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. .

Примеры Соединений 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 и 19 получали способом, аналогичным типовому Соединению 2.

[00214] Пример синтеза типового Соединения 3

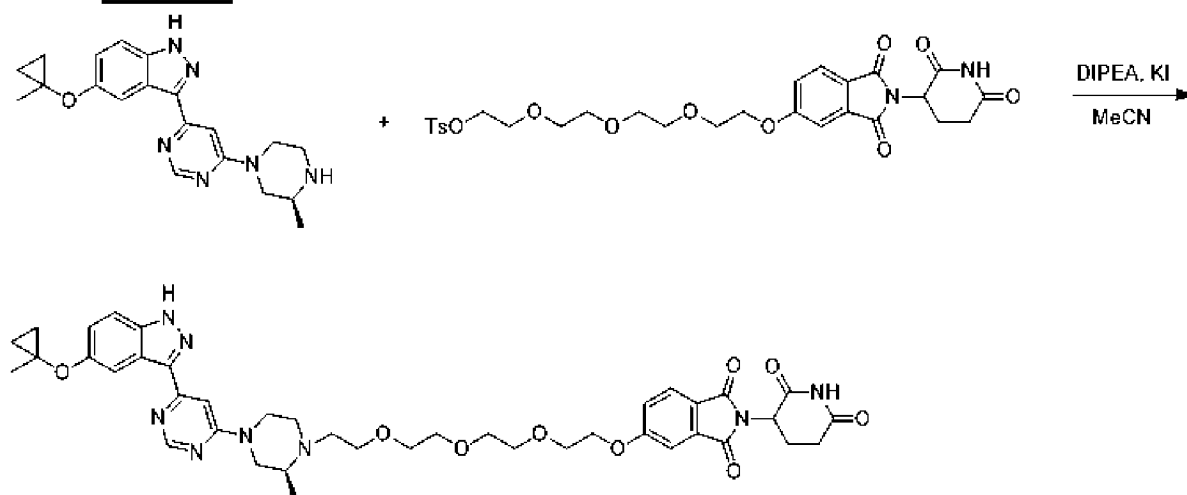
Стадия 1



К смеси 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (72,24 мг, 198,21 мкмоль, 1 экв), KI (65,81 мг, 396,42 мкмоль, 2 экв) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (100 мг, 178,39 мкмоль, 0,9 экв) в ACN (2 мл) добавляли DIPEA (128,08 мг, 991,05 мкмоль, 172,62 мкл, 5 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Остаток выливали в воду (2 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×2мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в MeOH). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (14,84 мг, 19,71 мкмоль, выход 9,95%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

[00215] Пример синтеза типового Соединения 4

Стадия 1

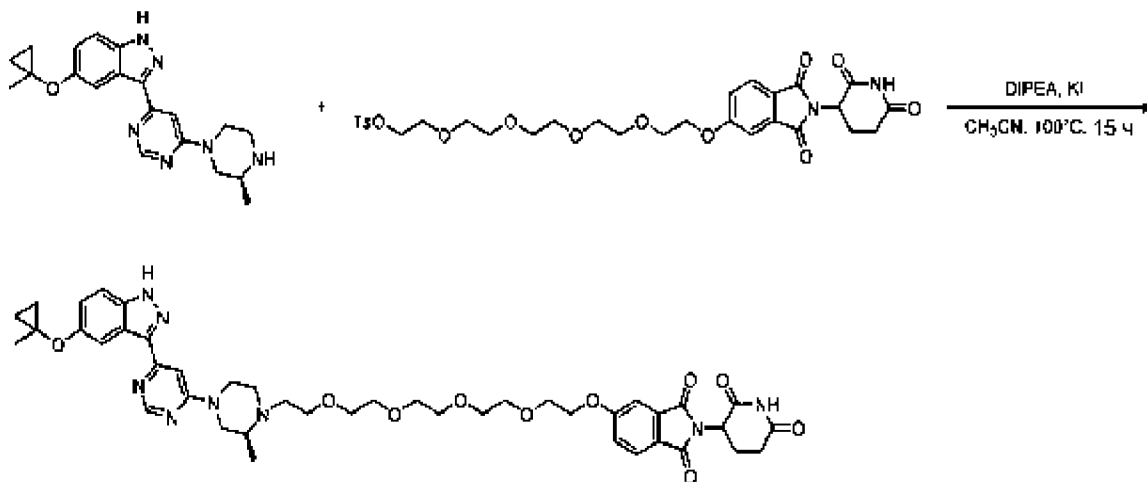


К смеси 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (66,97 мг, 183,77 мкмоль, 1 экв), KI (61,01 мг, 367,54 мкмоль, 2 экв) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (100 мг, 165,39 мкмоль, 0,9 экв) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (118,75 мг, 918,84 мкмоль, 160,04 мкл, 5 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Остаток выливали в воду (2 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×2мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в MeOH). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин) с

получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (5,1 мг, 6,23 мкмоль, 3,39% выход, чистота 97,275%) в виде белого твердого вещества.

[00216] Пример синтеза типового Соединения 5

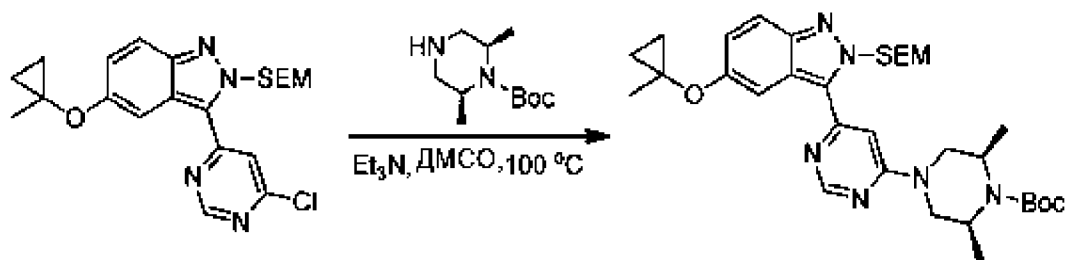
Стадия 1



Смесь 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (55,00 мг, 150,92 мкмоль, 0,979 экв), 2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (100 мг, 154,16 мкмоль, 1 экв), KI (51,18 мг, 308,32 мкмоль, 2 экв) и DIPEA (99,62 мг, 770,80 мкмоль, 134,26 мкл, 5,00 экв) в CH₃CN (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 23%-63%, 11 мин). Затем собранную фракцию концентрировали для удаления большей части ацетонитрила и лиофилизировали с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (10,1 мг, 11,41 мкмоль, выход 7,40%, чистота 95%) в виде твердого вещества красного цвета.

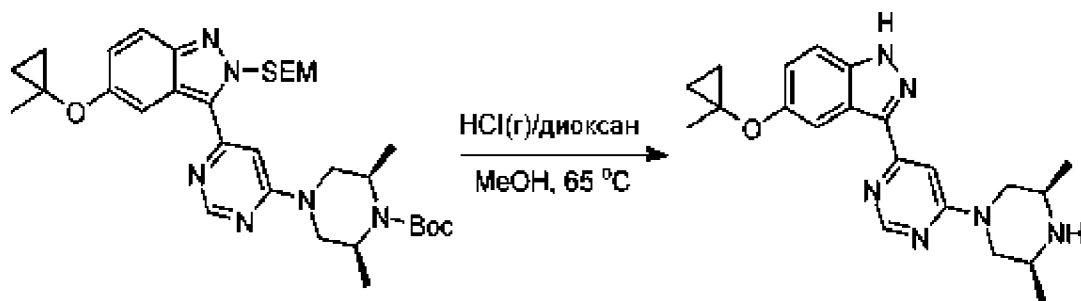
[00217] Пример синтеза типового Соединения 6

Стадия 1



К смеси 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил]метокси]этилтриметилсилана (500 мг, 1,16 ммоль, 1 экв), трет-бутил (2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (248,61 мг, 1,16 ммоль, 1 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли Et_3N (352,17 мг, 3,48 ммоль, 484,41 мкл, 3 экв) одной порцией, а затем раствор перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. ЖХМС (ЕВ16-35-Р1А1) продемонстрировала, что стартовый материал был полностью израсходован. Смесь охлаждали до 20 °С. Остаток выливали в воду (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2x5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) с получением трет-бутил-(2S, 6R)-2,6-диметил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (811 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

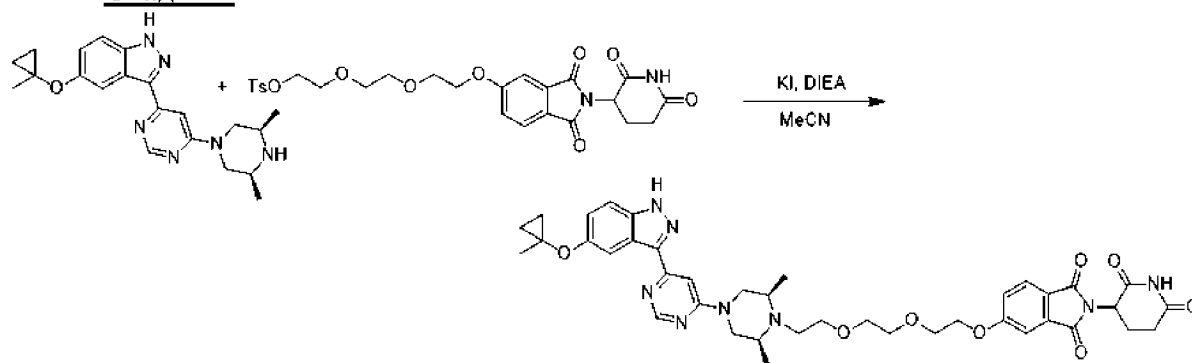
Стадия 2



К смеси трет-бутил-(2S,6R)-2,6-диметил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (811 мг, 1,33 ммоль, 1 экв) в MeOH (5 мл) добавляли $\text{HCl}(\text{г})/\text{диоксан}$ (4 М, 1,67 мл, 5 экв) одной порцией при 20 °С. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20 °С. Остаток выливали в NaHCO_3 (10 мл) для доведения pH до 7-8. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2x10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-25% этилацетата в MeOH) с получением 3-[6-[[5-(1-метилциклопропокси)-2-(2-(2,6-диметил-4-[6-[[5-(1-метилциклопропокси)-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (400 мг, 978,01 мкмоль, выход 73,42%, чистота 92,537%) в виде твердого

вещества желтого цвета.

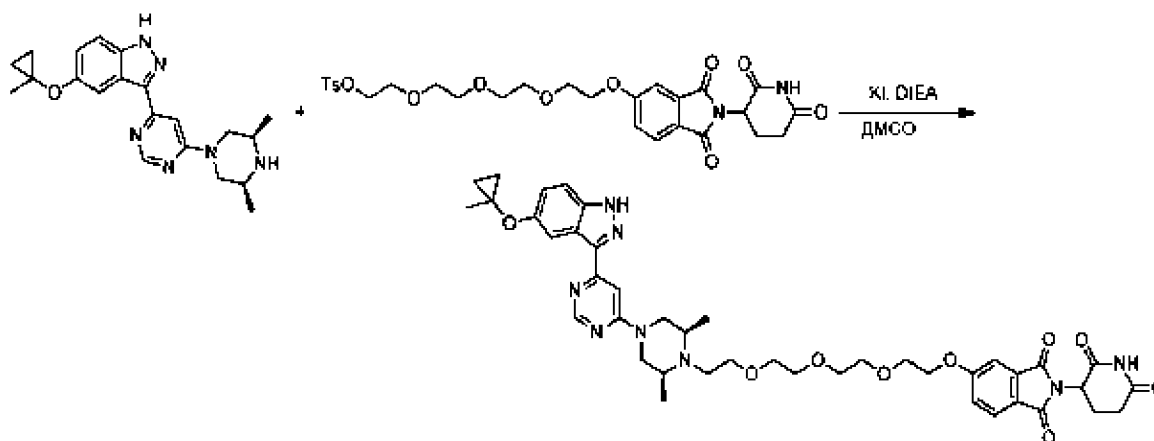
Стадия 3



К раствору 3-[6-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (70 мг, 184,96 мкмоль, 1,1 экв) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокс]этокс]этил-4-метилбензолсульфоната (94,26 мг, 168,15 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли DIPEA (108,66 мг, 840,73 мкмоль, 146,44 мкл, 5 экв) и KI (55,82 мг, 336,29 мкмоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3х 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2х5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 10-25% этилацетата в петролейном эфире). Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agela DuraShell C18 250*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN; В%: 45%-75%, время градиента (мин): 8 мин; Скорость потока (мл/мин): 25)) с получением 5-[2-[2-[2-[(2S,6R)-2,6-диметил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокс]этокс]этокс]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (10,09 мг, 12,98 мкмоль, выход 7,72%, чистота 98,681%) в виде желтого твердого вещества.

[00218] Пример синтеза типового Соединения 7

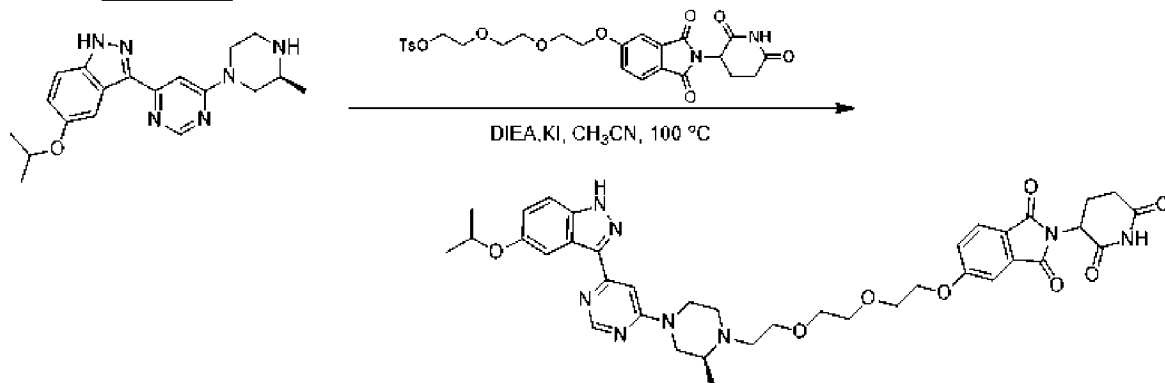
Стадия 1



К раствору 3-[6-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (80 мг, 211,38 мкмоль, 1,1 экв) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил К 4-метилбензолсульфоната (116,19 мг, 192,16 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли DIPEA (124,18 мг, 960,82 мкмоль, 167,36 мкл, 5 экв) и KI (63,80 мг, 384,33 мкмоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 10-25% этилацетата в петролейном эфире). Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agela DuraShell C18 250*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: вода (0,04% NH₃ в H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN; В%: 45%-75%, время градиента (мин): 8 мин; Скорость потока (мл/мин): 25)) с получением 5-[2-[2-[2-[2-(2S,6R)-2,6-диметил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (5,9 мг, 6,98 мкмоль, выход 3,63%, чистота 95,895%) в виде желтого твердого вещества.

[00219] Пример синтеза типового Соединения 8

Стадия 1

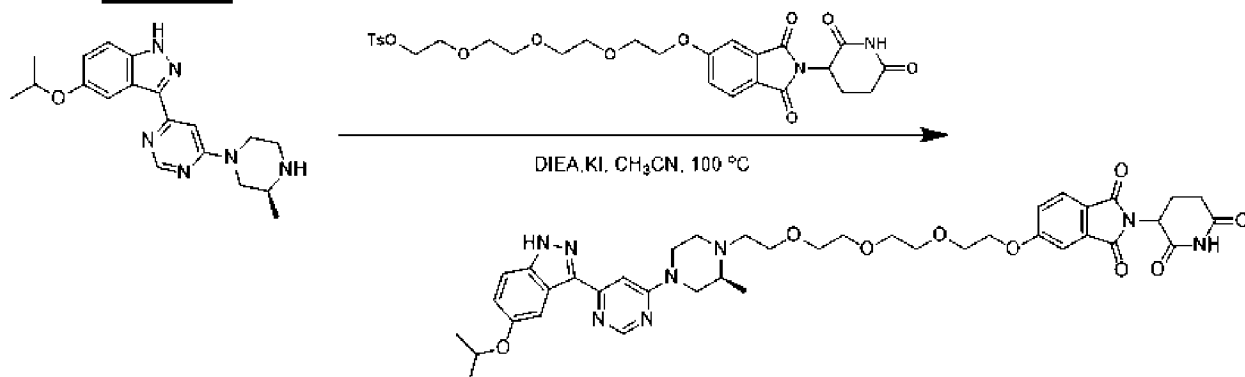


К смеси 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (160 мг, 453,99 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этоксиметил-4-метилбензолсульфонат (347,37 мг, 635,58 мкмоль, 1,4 экв), DIEA (293,37 мг, 2,27 ммоль, 395,38 мкл, 5 экв) и KI (602,90 мг, 3,63 ммоль, 8 экв). Смесь перемешивали при 95°C в течение 12 часов, получая коричневую суспензию. Смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакционную смесь добавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (300 мг) Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (FA) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (104,3 мг, 137,94 мкмоль, 30,38% выход,

чистота 97,97%) в виде твердого вещества розового цвета.

[00220] Пример синтеза типового Соединения 9

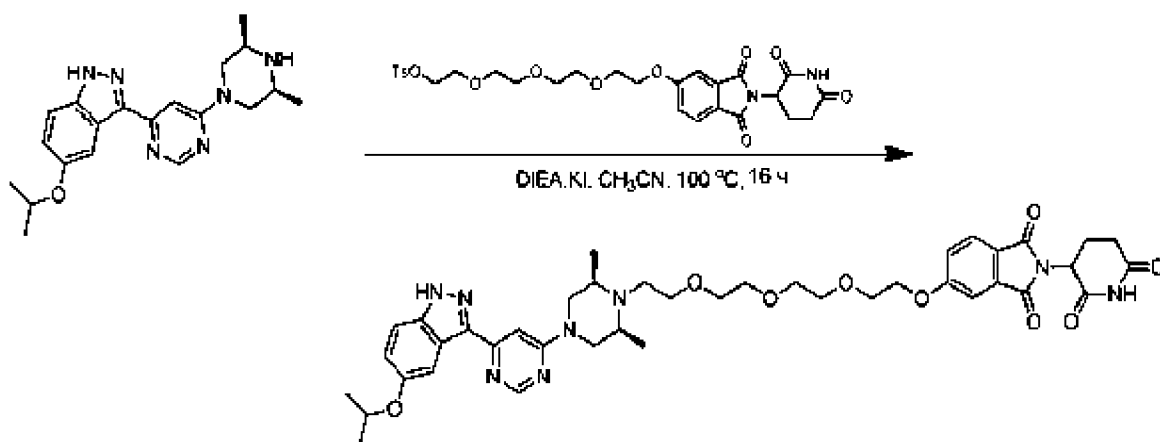
Стадия 1



К смеси 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (160 мг, 453,99 мкмоль, 1 экв) в MeCN (8 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)]-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат (384,29 мг, 635,58 мкмоль, 1,4 экв), DIEA (293,37 мг, 2,27 ммоль, 395,38 мкл, 5 экв) и KI (602,90 мг, 3,63 ммоль, 8 экв). Смесь перемешивали при 95°C в течение 12 часов, получая коричневую смесь. Смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакционную смесь добавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (320 мг) Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (FA) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (44,9 мг, 56,05 мкмоль, выход 12,35%, чистота 97,98%) в виде твердого вещества розового цвета.

[00221] Пример синтеза типового Соединения 10

Стадия 1

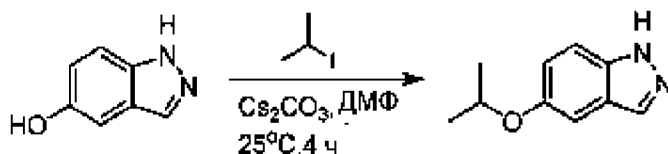


К смеси 3-[6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (0,15 г, 409,32 мкмоль, 1 экв.) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-

пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксизтокси]этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфоната (296,98 мг, 491,19 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (793,53 мг, 6,14 ммоль, 1,07 мл, 15 экв.) в MeCN (8 мл) и ДМСО (2 мл) добавляли KI (1,02 г, 6,14 ммоль, 15 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, охлаждали на бане со льдом и добавляли насыщенный раствор NH₄Cl для доведения pH до 6. К смеси добавляли насыщенный солевой раствор с последующей экстракцией этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, EA:MeOH=10:1) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2- [(2R,6S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (8,5 мг, 10,19 мкмоль, выход 2,49%, чистота 95,81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

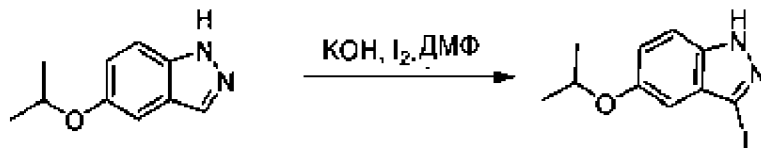
[00222] Пример синтеза типового Соединения 11

Стадия 1



К смеси 1H-индазол-5-ола (5 г, 37,28 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (18,22 г, 55,91 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли 2-йодпропан (8,24 г, 48,46 ммоль, 4,85 мл, 1,3 экв.) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R_f= 0,58) показала, что реакция завершена. Смесь выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл*2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 5-изопропокси-1H-индазола (4,1 г, 23,27 ммоль, выход 62,42%) в виде светло-желтого твердого вещества

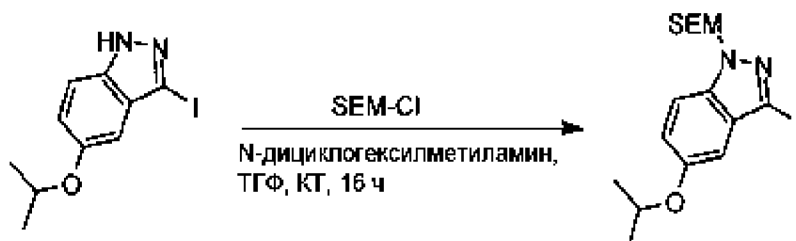
Стадия 2



К смеси 5-изопропокси-1H-индазола (4 г, 22,70 ммоль, 1 экв.) в MeCN (80 мл) добавляли K₂CO₃ (3,14 г, 22,70 ммоль, 1 экв.) и I₂ (5,76 г, 22,70 ммоль, 4,57 мл, 1 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершена. Смесь

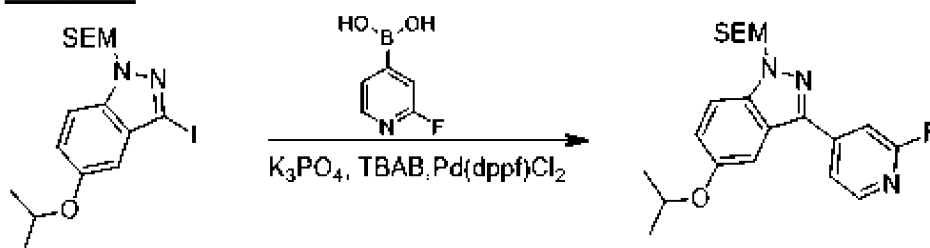
разбавляли солевым раствором (100 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/3) с получением 3-йод-5-изопропокси-1H-индазола (5,5 г, 18,21 ммоль, выход 80,20%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3



К смеси 3-йод-5-изопропокси-1Н-индазола (5,5 г, 18,21 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли N-циклогексил-N-метилциклогексанамин (4,62 г, 23,67 ммоль, 5,02 мл, 1,3 экв.) и SEM-Cl (3,04 г, 18,21 ммоль, 3,22 мл, 1 экв.) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, получая оранжевый раствор. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=20/1) показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/3) с получением 2-[(3-йод-5-изопропоксииндазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (7,4 г, 15,75 ммоль, выход 86,47%, чистота 92%) в виде светло-желтого масла.

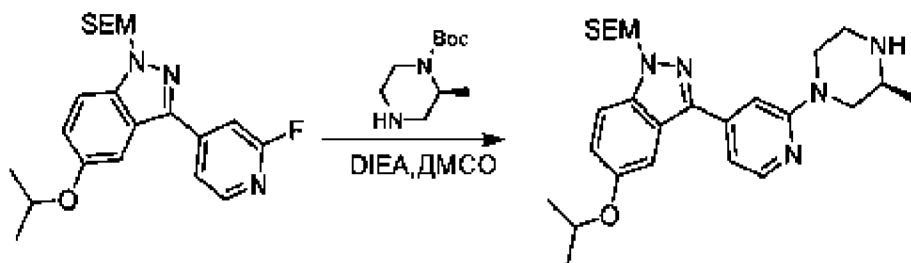
Стадия 4



К смеси 2-[(3-йод-5-изопропокси-индазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (7,4 г, 17,11 ммоль, 1 экв.) и (2-фтор-4-пиридил)бороновой кислоты (3,62 г, 25,67 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли K_3PO_4 (14,53 г, 68,46 ммоль, 4 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,50 г, 3,42 ммоль, 0,2 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 90°C при перемешивании в течение 5 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=20/1) показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 25°C и остаток выливали в воду (80 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (90мл*2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл*2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

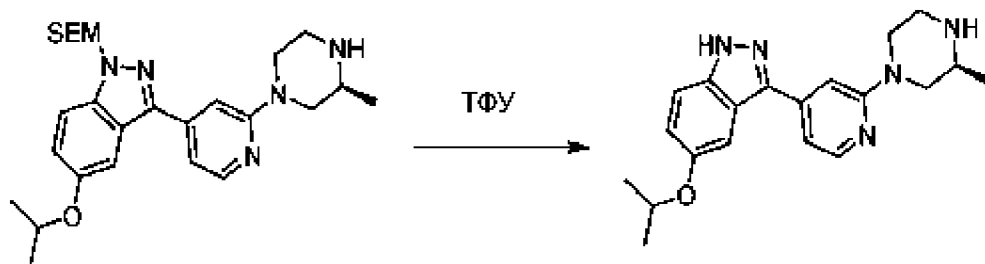
остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 2-[[3-(2-фтор-4-пиридил)-5-изопропокси-индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (5,96 г, 12,32 ммоль, выход 71,98%, чистота 83%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5



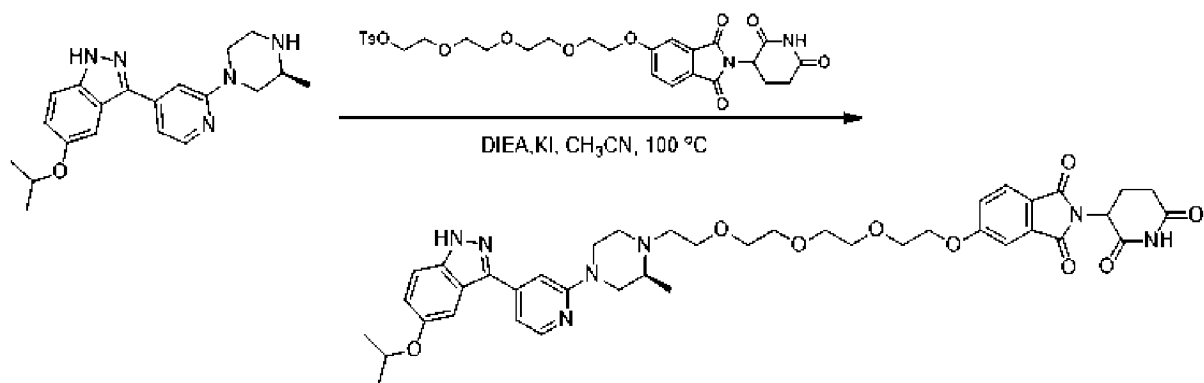
2-[[3-(2-фтор-4-пиридил)-5-изопропокси-индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан (300 мг, 747,11 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил (2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (224,44 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (965,56 мг, 7,47 ммоль, 1,30 мл, 10 экв.) переносили в микроволновую пробирку в ДМСО (10 мл). Герметически закрытую пробирку нагревали при 180°C в течение 5 часов в микроволновой печи. Смесь охлаждали до 25°C. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали солевым раствором (10 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=3/1) с получением 2-[[5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан (200 мг, 357,07 мкмоль, выход 47,79%, чистота 86%) в виде темной жидкости.

Стадия 6



Смесь 2-[[5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]индазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (200 мг, 415,19 мкмоль, 1 экв.) и ТФУ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 60°C с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/5) с получением 5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]-1H-индазола (200 мг, 352,83 мкмоль, выход 84,98%, чистота 62%) в виде темного масла.

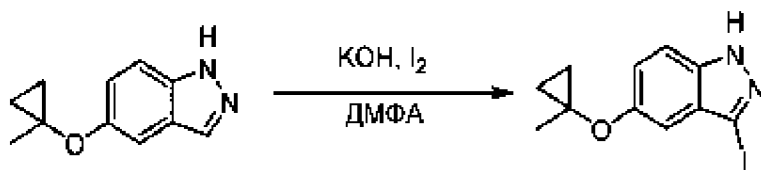
Стадия 7



К смеси 5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]-1H-индазола (100 мг, 284,54 мкмоль, 1 экв.) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфоната (206,45 мг, 341,45 мкмоль, 1,2 экв.) в CH_3CN (3 мл) добавляли DIEA (367,74 мг, 2,85 ммоль, 495,61 мкл, 10 экв.) и KI (236,17 мг, 1,42 ммоль, 5 экв.) одной порцией при 25 °C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл*3) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл*2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[(2S)-4-[4-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)-2-Пиридил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (11,6 мг, 13,85 мкмоль, выход 4,87%, чистота 93,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

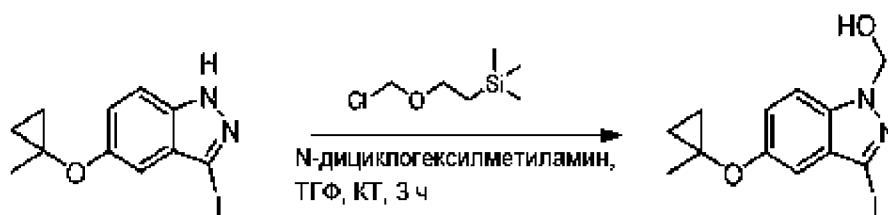
[00223] Пример синтеза типового Соединения 12

Стадия 1



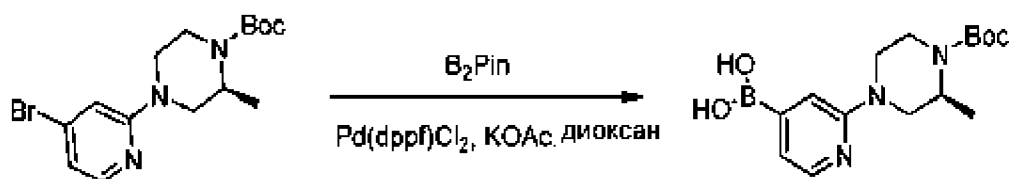
К раствору 5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (500 мг, 2,66 ммоль, 1 экв) в ДМФА (5 мл) добавляли KOH (558,89 мг, 9,96 ммоль, 3,75 экв) и I_2 (1,35 г, 5,31 ммоль, 1,07 мл, 2 экв). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли нас. Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ в ЕА=от 0 до 10%), с получением 3-йод-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (458 мг, 1,26 ммоль, выход 47,53%, чистота 86,592%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2



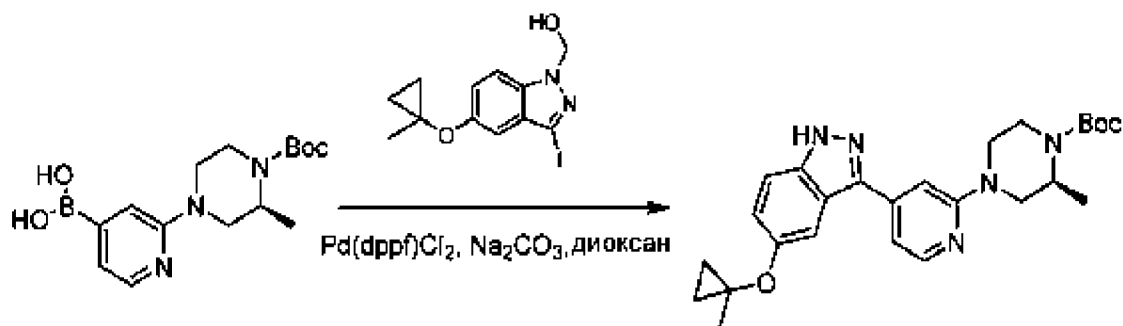
К смеси 3-йод-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (458 мг, 1,30 ммоль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (760,45 мг, 3,89 ммоль, 825,68 мкл, 3 экв) и SEM-Cl (432,69 мг, 2,60 ммоль, 459,33 мкл, 2 экв) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, получая оранжевую суспензию. ТСХ показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением [3-йодо-5-(1-метилциклопропокси)индазол-1-ил]метанола (300 мг, 706,09 мкмоль, выход 54,41%, чистота 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3



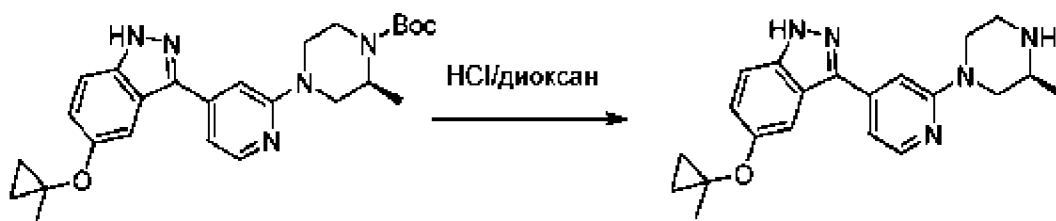
К раствору трет-бутил (2S)-4-(4-бром-2-пиридил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,68 ммоль, 1 экв) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (641,51 мг, 2,53 ммоль, 1,5 экв) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (184,85 мг, 252,63 мкмоль, 0,15 экв) и KOAc (495,87 мг, 5,05 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 1 часа, получая коричневый раствор. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [2-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]бороновой кислоты (1,2 г, неочищенная) в виде коричневой смолы.

Стадия 4



К раствору [2-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]бороновой кислоты (857,08 мг, 1,31 ммоль, 1,5 экв) и [3-йод-5-(1-метилциклопропокси)индазол-1-ил]метанол (300,00 мг, 871,72 мкмоль, 1 экв) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (95,68 мг, 130,76 мкмоль, 0,15 экв) и Na₂CO₃ (277,18 мг, 2,62 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 1,5 часов. Остаток охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 20 г, силикагель 100-200 меш, 0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(2S)-2-метил-4-[4-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 5



К смеси трет-бутил (2S)-2-метил-4-[4-[5-(1-метилциклопропокси)-2H-индазол-3-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 422,80 мкмоль, 1 экв) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 528,51 мкл, 5 экв) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 часа. ТСХ (EtOAc, R_f=0,07) и ЖХМС показали, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C и остаток выливали в нас. NaHCO₃ (pH=7-8). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-25% MeOH в ДХМ) с получением 5-(1-метилциклопропокси)-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]-1H-индазол (170 мг, 241,82 мкмоль, выход 57,19%, чистота 51,7%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6

[00224] Пример синтеза типового Соединения 13

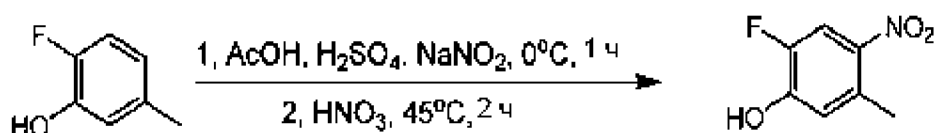
[illegible]

К смеси 2-[2-[2-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-фторфенокси]этокси]этокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (162,07 мг, 271,65 мкмоль, 1,1 экв) и 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (90 мг, 246,95 мкмоль, 1,00 экв) в MeCN (5 мл) добавляли KI (122,98 мг, 740,86 мкмоль, 3 экв) и DIPEA (159,58 мг, 1,23 ммоль, 215,07 мкл, 5 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в

течение 16 часов. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 12%-42%, время градиента (мин): 8 мин; Скорость потока (мл/мин): 25) с получением N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-4-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]бензамида (23,23 мг, 28,98 мкмоль, выход 11,73%, чистота 98,399%) в виде твердого вещества красного цвета.

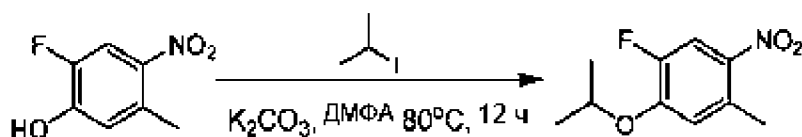
[00225] Пример синтеза типового Соединения 14

Стадия 1



К смеси 2-фтор-5-метилфенола (7 г, 55,50 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15,2 мл) и H₂SO₄ (2 мл) добавляли NaNO₂ (3,83 г, 55,50 ммоль, 1 экв.) в H₂O (35 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Осадок собирали фильтрованием с последующей промывкой водой (3×100 мл). Полученное твердое вещество добавляли порциями к смеси HNO₃ (12 мл) и H₂O (35 мл) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при 45°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли холодной водой (100 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2×100 мл) и затем растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-5-метил-4-нитрофенола (5,3 г, 30,35 ммоль, выход 54,69%, чистота 98%) в виде твердого вещества желтого цвета.

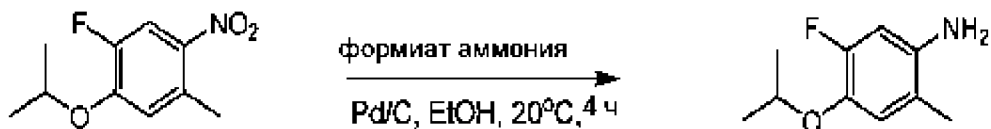
Стадия 2



К смеси 2-фтор-5-метил-4-нитрофенола (5,3 г, 30,97 ммоль, 1 экв.) и 2-иодопропана (10,53 г, 61,94 ммоль, 6,19 мл, 2 экв.) в CH₃CN (60 мл) добавляли K₂CO₃ (8,56 г, 61,94 ммоль, 2 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. ТСХ (РЕ: ЕА=10: 1) показала, что было обнаружено одно основное

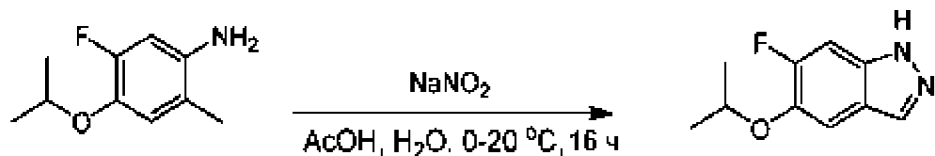
новое пятно с меньшей полярностью. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-фтор-2-изопропокси-4-метил-5-нитробензола (5 г, 23,45 ммоль, выход 75,72%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3



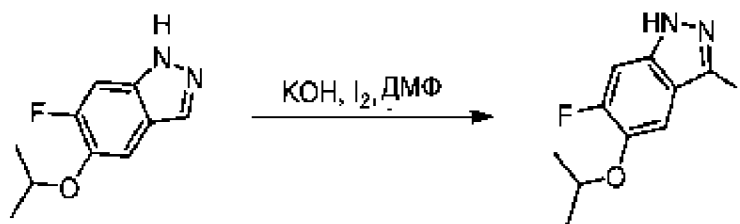
К перемешиваемому раствору 1-фтор-2-изопропокси-4-метил-5-нитробензола (5 г, 23,45 ммоль, 1 экв.) в EtOH (120 мл) добавляли формиат аммония (16,27 г, 257,97 ммоль, 11 экв.), а затем Pd/C (2,5 г, 23,45 ммоль, чистота 10%, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли дихлорметан (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-фтор-4-изопропокси-2-метиланилина (4,2 г, 20,63 ммоль, выход 87,97%, чистота 90%) в виде коричневого масла.

Стадия 4.



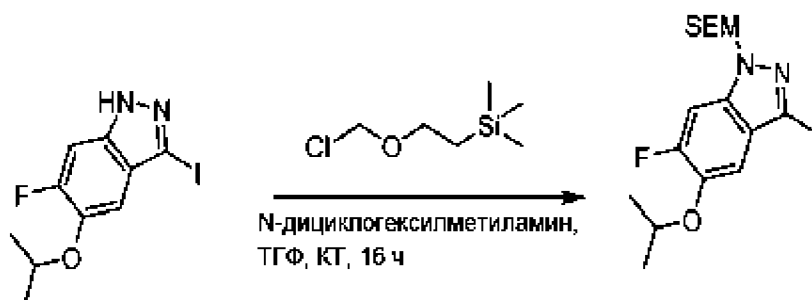
К перемешиваемому раствору 5-фтор-4-изопропокси-2-метиланилина (4,2 г, 20,63 ммоль, 1 экв.) в AcOH (40 мл) добавляли NaNO₂ (1,57 г, 22,69 ммоль, 1,1 экв.) в H₂O (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Цвет реакционной смеси изменился с желтого на коричневый. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл) и смесь экстрагировали ЭА (40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором 40 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/ЭА=100:20, 100:30) с получением 6-фтор-5-изопропокси-1H-индазола (3,5 г, 18,02 ммоль, выход 87,36%) в виде коричневого масла.

Стадия 5



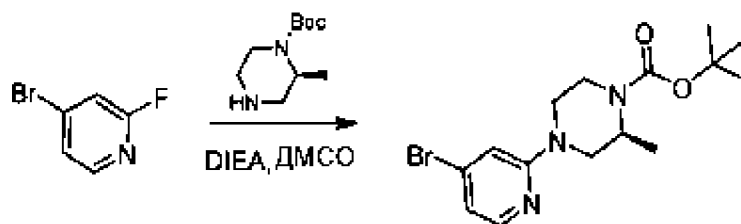
К раствору 6-фтор-5-изопропокси-1H-индазола (1,4 г, 7,21 ммоль, 1 экв) в ДМФА (30 мл) добавляли KOH (1,52 г, 27,03 ммоль, 3,75 экв) и I₂ (3,66 г, 14,42 ммоль, 2,90 мл, 2 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли нас. Na₂S₂O₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 6-фтор-3-йод-5-изопропокси-1H-индазола (1,62 г, 3,95 ммоль, выход 54,76%, чистота 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6



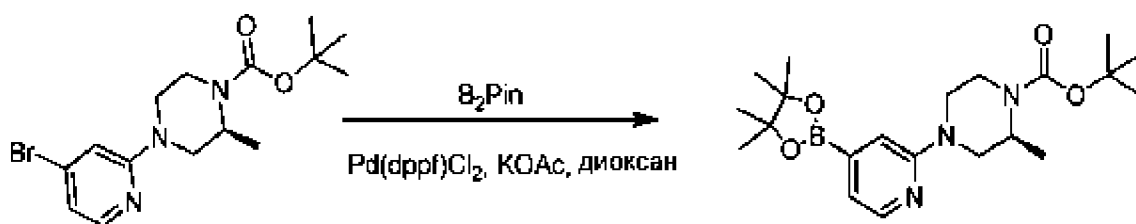
К раствору 6-фтор-3-йод-5-изопропокси-1H-индазола (1,61 г, 5,03 ммоль, 1 экв) и 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (838,61 мг, 5,03 ммоль, 890,24 мкл, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли N-циклогексил-N-метилдициклогексанимин (1,28 г, 6,54 ммоль, 1,39 мл, 1,3 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[(6-фтор-3-йод-5-изопропоксииндазол-1-ил)метокси]этил-триметилсилан (2,05 г, 4,23 ммоль, выход 84,16%, чистота 93%) в виде желтого масла.

Стадия 7



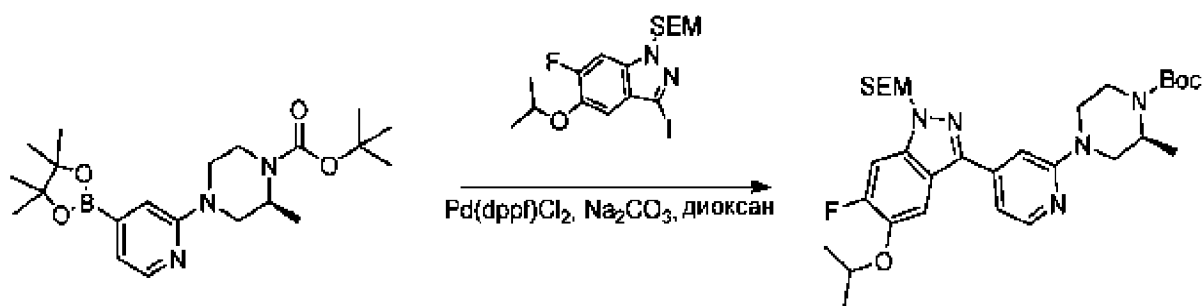
К раствору 4-бром-2-фторпиридина (1 г, 5,68 ммоль, 1 экв) и трет-бутил (2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,71 г, 8,52 ммоль, 1,5 экв) в ДМСО (8 мл) добавляли K_2CO_3 (2,36 г, 17,05 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(2S)-4-(4-бром-2-пиридил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,68 ммоль, выход 82,30%, чистота 98%) в виде бесцветного масла.

Стадия 8



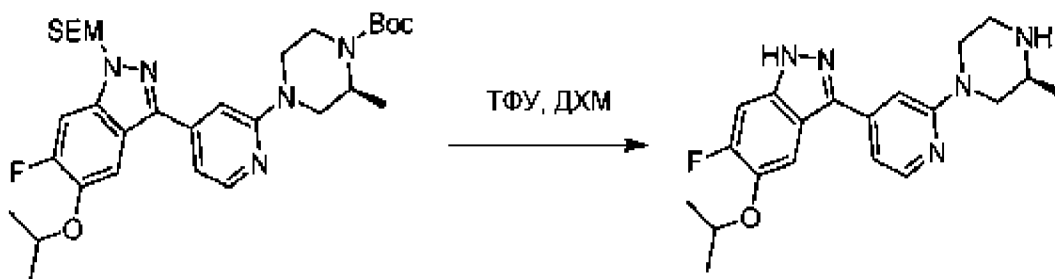
К раствору трет-бутил (2S)-4-(4-бром-2-пиридил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,68 ммоль, 1 экв) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (641,51 мг, 2,53 ммоль, 1,5 экв) в 1,4-диоксан (8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (184,85 мг, 252,63 мкмоль, 0,15 экв) и KOAc (495,87 мг, 5,05 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали 20 мл солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (S)-2-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 571,64 мкмоль, выход 33,94%) в виде коричневого масла.

Стадия 9

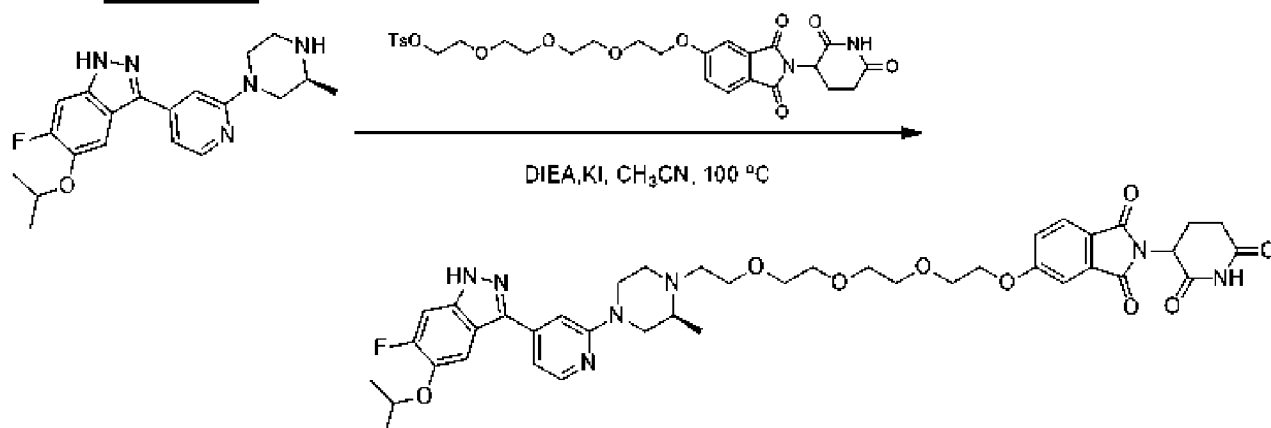


К раствору трет-бутил-(S)-2-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 1,68 ммоль, 1 экв) и 2-[(6-фтор-3-иод-5-изопропокси-индазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силан (1,14 г, 2,52 ммоль, 1,5 экв) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл), добавляли Pd(dppf)Cl₂ (184,53 мг, 252,20 мкмоль, 0,15 экв) и Na₂CO₃ (534,61 мг, 5,04 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(2S)-4-[4-[6-фтор-5-изопропокси-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 1,60 ммоль, выход 95,19%, чистота 96%) в виде желтого масла.

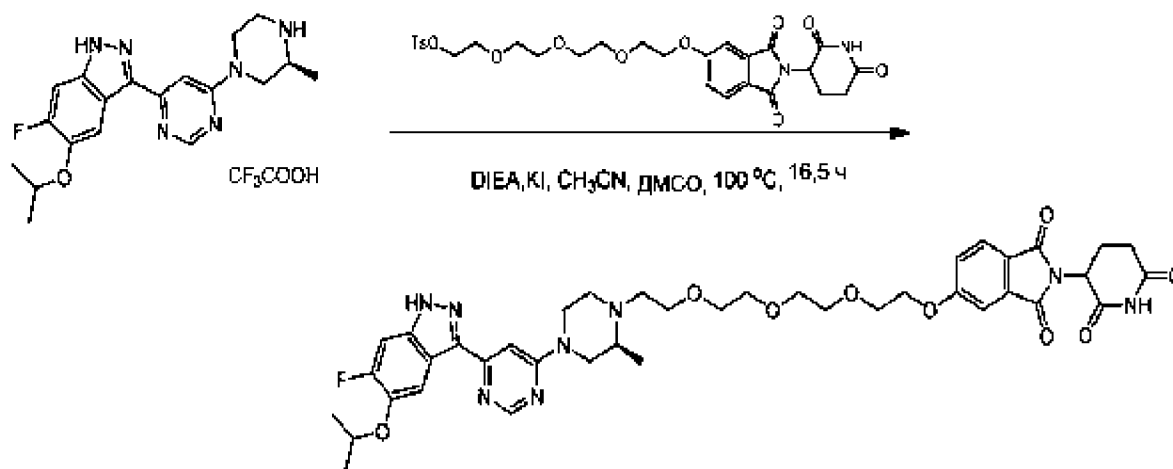
Стадия 10



К раствору трет-бутил (2S)-4-[4-[6-фтор-5-изопропокси-1-(2-триметилсилилэтоксиметил) индазол-3-ил]-2-пиридил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 1,67 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 8,10 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часа. И затем к раствору добавляли NH₃·H₂O (701,14 мг, 5,00 ммоль, 770,48 мкл, чистота 25%, 3 экв) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 6-фтор-5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]-1H-индазола (590 мг, 1,39 ммоль, выход 83,34%, чистота 87%) в виде желтой смолы.

Стадия 11.

К раствору 6-фтор-5-изопропокси-3-[2-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-пиридил]-1H-индазола (100 мг, 270,68 мкмоль, 1 экв) и 2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокс]этокс]этокс]этил-4-метилбензолсульфонат (163,66 мг, 270,68 мкмоль, 1 экв) в CH₃CN (2 мл) добавляли KI (539,21 мг, 3,25 ммоль, 12 экв) и DIEA (419,81 мг, 3,25 ммоль, 565,78 мкл, 12 экв). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0-26%; 12 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-4-[4-(6-фтор-5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)-2-пиридил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокс]этокс]этокс]этокс]изоиндолин-1,3-диона (24,3 мг, 29,74 мкмоль, выход 10,99%, чистота 98,14%) в виде белого твердого вещества

[00226] Пример синтеза типового Соединения 15**Стадия 1**

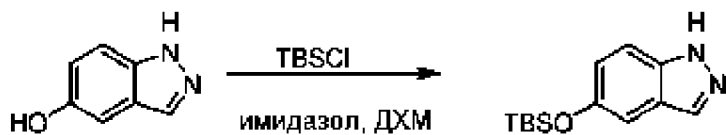
Смесь

2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-

ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил 4- метилбензолсульфоната (280,82 мг, 464,45 мкмоль, 1,5 экв.) и KI (770,99 мг, 4,64 ммоль, 15 экв.) в ДМСО (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Затем раствор 6-фтор-5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (150 мг, 309,63 мкмоль, 1 экв. TFA) и DIEA (600,27 мг, 4,64 ммоль, 808,98 мкл, 15 экв.) в CH₃CN (3 мл) был добавлен к смеси. Затем смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EA=0:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; начало: В 16%, конец: В 46%; время градиента: 9 мин; 100%В Время выдержки: 1 мин; Скорость потока: 25 мл/мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-4-[6-(6-фтор-5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (15 мг, 18,68 мкмоль, выход 6,03%, FA) в виде белого твердого вещества.

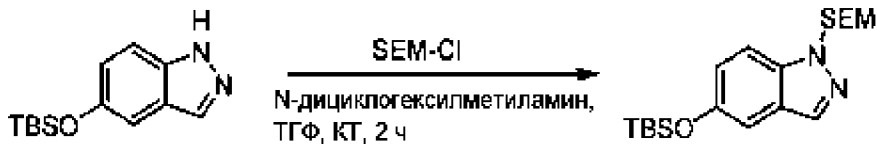
[00227] Пример синтеза типового Соединения 16

Стадия 1



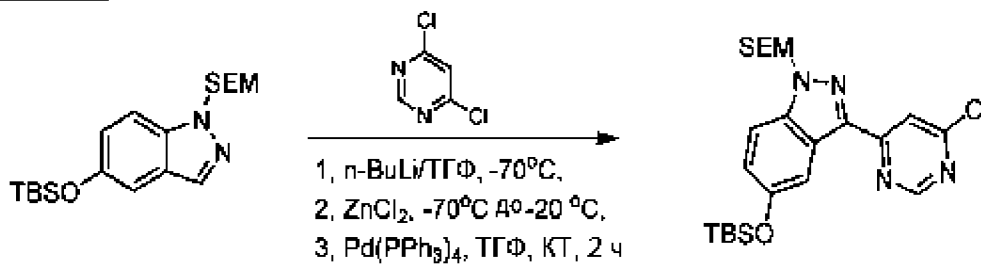
К смеси 1H-индазол-5-ола (1 г, 7,46 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (1,52 г, 22,37 ммоль, 3 экв) и TBSCl (1,69 г, 11,18 ммоль, 1,37 мл, 1,5 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, получая коричневый раствор. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0.23) показали, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 30 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0-5% (10 мин) MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил (1H-индазол-5-илокси)- диметилсилана (1,5 г, 5,87 ммоль, выход 78,73%, чистота 97,2%) в виде желтого масла.

Стадия 2



К смеси трет-бутил (1Н-индазол-5-илокси)диметилсилана (1,5 г, 6,04 ммоль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли N, N-дициклогексилметиламин (2,36 г, 12,08 ммоль, 2,56 мл, 2 экв) и SEM-Cl (2,01 г, 12,08 ммоль, 2,14 мл, 2 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением желтой суспензии. ТСХ (PE: EtOAc=3:1, R_f=0.37) показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 40 г, 30 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире, 1% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил диметил-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-5-ил]оксисилана (1,82 г, 4,81 ммоль, выход 79,59%) в виде желтого масла.

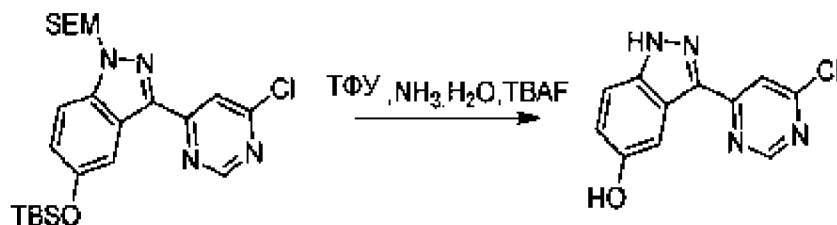
Стадия 3



К смеси трет-бутил-диметил-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-5-ил]оксисилана (1,82 г, 4,81 ммоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли н-BuLi (2,5 М, 2,50 мл, 1,3 экв) при -70°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при -20°C в течение 5 минут и по каплям добавляли раствор ZnCl₂ (1 М, 7,21 мл, 1,5 экв) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -40°C. Смесь 4,6-дихлорпиримидина (787,67 мг, 5,29 ммоль, 1,1 экв) и Pd(PPh₃)₄ (277,71 мг, 240,32 мкмоль, 0,05 экв) в ТГФ (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин и добавляют в реакцию. Холодную баню убрали и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч с получением желтого раствора. ТСХ (РЕ: EtOAc=10:1, R_f=0,83) показала наличие нового пятна. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 35 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0-5% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире) с

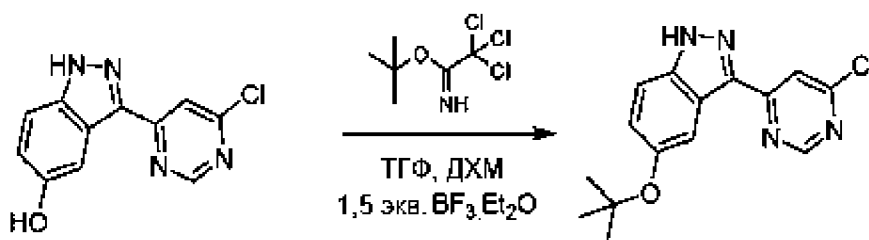
получением трет-бутил-[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-5-ил]оксидиметилсилана (1,18 г, 2,40 ммоль, выход 49,98%) в виде желтого масла.

Стадия 4



К смеси трет-бутил [3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-5-ил]окси-диметил-силана (1,18 г, 2,40 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3 г, 26,31 ммоль, 1,95 мл, 10,95 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли NH₃·H₂O (2,55 г, 24,02 ммоль, 2,80 мл, чистота 33%, 10 экв) и раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли ТБАФ (1 М, 2,40 мл, 1 экв) и раствор перемешивали в течение 1 часа с получением желтого раствора. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, 30 мл/мин, 0-32% (18 мин) этилацетата в петролейном эфире, 32% (12 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-ола (140 мг, 567,60 мкмоль, выход 23,63%) в виде желтого масла.

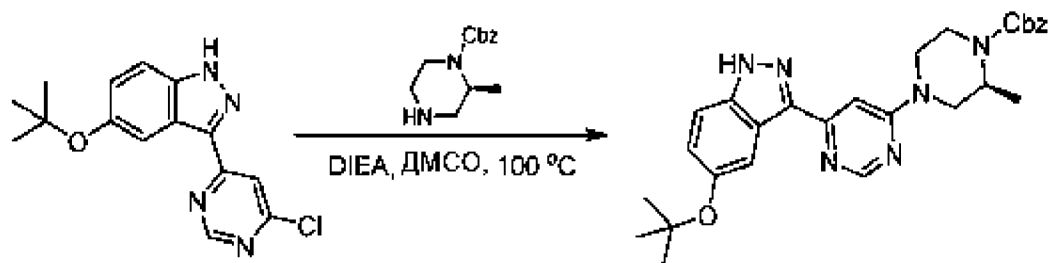
Стадия 5



К смеси 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-ола (140 мг, 567,60 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли трет-бутил 2,2,2-трихлорэтанамидат (744,15 мг, 3,41 ммоль, 609,96 мкл, 6 экв) и BF₃·Et₂O (241,68 мг, 851,40 мкмоль, 210,15 мкл, чистота 50%, 1,5 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут, с получением желтого раствора. Остаток выливали в воду (5 мл) и перемешивали 5 минут. Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (3 мл * 2), сушили над безводным

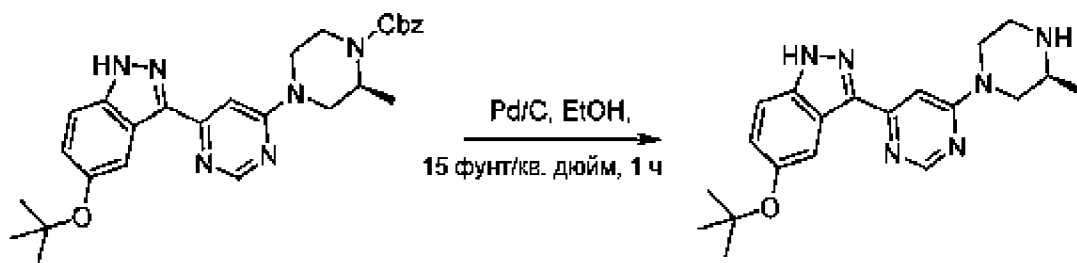
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=10:1, R_f=0,38, 12 г, 30 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0-20% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 20% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутокс-3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазола (80 мг, 264,24 мкмоль, выход 46,55%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6



К смеси 5-трет-бутокс-3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазола (200 мг, 660,59 мкмоль, 1 экв), бензил-(2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (154,77 мг, 660,59 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (10 мл) добавляли Et₃N (200,54 мг, 1,98 ммоль, 275,84 мкл, 3 экв) одной порцией и затем перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. ТСХ (PE/EtOAc=5/1, R_f=0,50) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Смесь охлаждали до 20 °C, затем остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20 г, 40 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0-17% (3 мин) этилацетата в петролейном эфире, 17% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением бензил (2S)-4-[6-(5-трет-бутокс-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 450,27 мкмоль, выход 68,16%, чистота 98%) в виде желтой смолы.

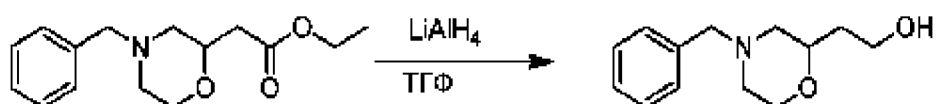
Стадия 7



К смеси бензил (2S)-4-[6-(5-трет-бутокс-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 459,46 мкмоль, 1 экв) в EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 459,46 мкмоль, чистота 10%, 1 экв) одной порцией при 20 °C в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в

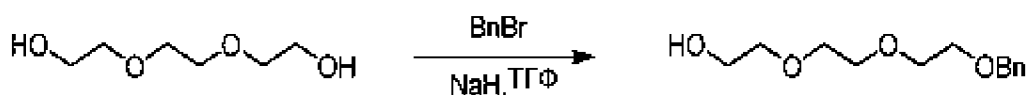
охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в NaOH (50 мл, 10%) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 80 г, силикагель 100-200 меш, 0-20% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением этилового эфира 2-(4-бензилморфолин-2-ил)ацетата (16 г, 60,76 ммоль, выход 54,04%) в виде желтого масла.

Стадия 2



К раствору этил 2-(4-бензилморфолин-2-ил)ацетата (5 г, 18,99 ммоль, 1 экв) в ТГФ (50 мл) добавляли LiAlH₄ (1,08 г, 28,48 ммоль, 1,5 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (РЕ: EtOAc=5:1, R_f=0.18) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), затем добавляли 15% водный раствор гидроксида натрия (5 мл) и воду (15 мл). Твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 40 г, силикагель 100-200 меш, 0-50% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(4-бензилморфолин-2-ила)этанол (2,73 г, 12,34 ммоль, выход 64,97%) в виде желтого масла.

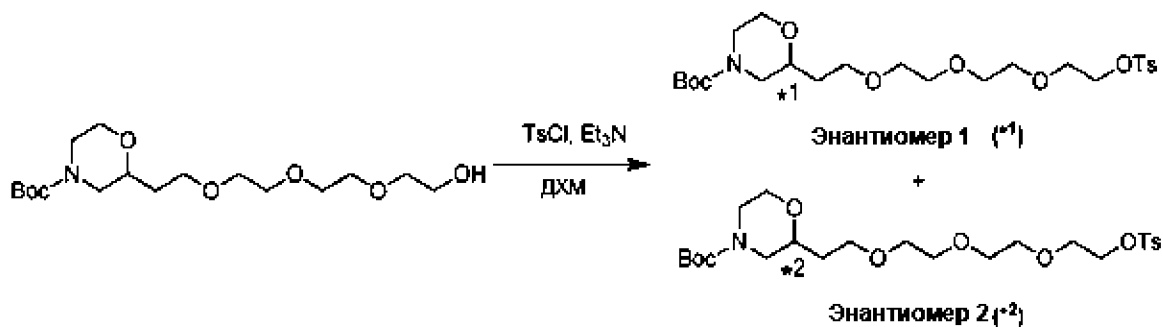
Стадия 3



К смеси 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (5 г, 33,29 ммоль, 4,46 мл, 1 экв) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (1,33 г, 33,29 ммоль, чистота 60%, 1 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем к раствору добавляли (хлорметил)бензол (3,79 г, 29,97 ммоль, 3,45 мл, 0,9 экв). Затем раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 часов. Остаток выливали в воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 40 г, силикагель 100-200 меш, 0-2% (10 мин) MeOH в ДХМ, 2% (5 мин) MeOH в ДХМ, 5% (15 мин) MeOH в ДХМ) с получением 2-[2-(2-бензилоксиэтокси)этокси]этанола (3 г, 12,48 ммоль, выход 37,50%) в виде желтого масла.

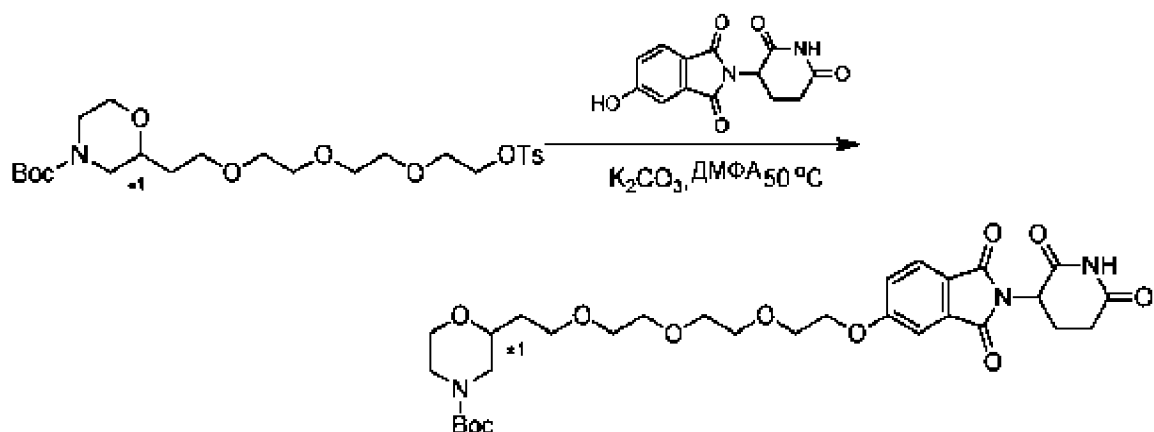
дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (45 фунтов на кв. дюйм) при 50°C в течение 4 часов. ТСХ показала отсутствие исходного материала. Суспензию фильтровали через слой целита или силикагеля и слой или осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл x 3). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 20 г, силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил 2-[2-[2-[2-(2- гидроксietокси)этокси]этокси]этил]морфолин-4- карбоксилата (684 мг, 1,88 ммоль, выход 90,74%) в виде бесцветного масла.

Стадия 7



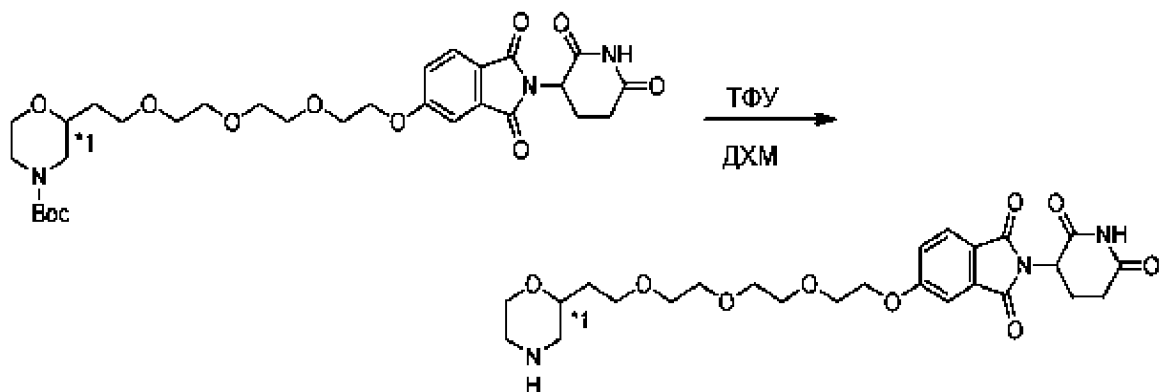
К смеси трет-бутил 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]морфолин-4- карбоксилата (400 мг, 1,10 ммоль, 1 экв), Et_3N (334,10 мг, 3,30 ммоль, 459,56 мкл, 3 экв) и DMAP (134,46 мг, 1,10 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли 4- метилбензолсульфонилхлорид (419,64 мг, 2,20 ммоль, 2 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, с получением белой суспензии. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, $R_f=0,54$) и ЖХМС показали, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (5 мл) и перемешивали 5 минут. Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) и SFC {Колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1. (250 мм * 50 мм, 10 мкм); Состояние: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; Начало В: 20%; Конец В 20%; Скорость потока (мл/мин): 70)} с получением энантиомера 1 трет-бутил (2*¹)-2-[2-[2-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]этокси]этил] морфолин-4- карбоксилата (148 мг, 234,51 мкмоль, выход 21,31%, чистота 82,019%) ($R_t=2,832$ мин, 148 мг) в виде бесцветного масла и энантиомера 2 трет-бутил (2*²)-2-[2-[2-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]этокси]этил]морфолин-4- карбоксилата (146 мг, 259,63 мкмоль, выход 23,59%, чистота 92,051%) ($R_t=3,004$ мин, 146 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия 8



К смеси энантиомера 1 трет-бутил (2*¹)-2-[2-[2-[2-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]этокси]этокси]этил]морфолин-4-карбоксилата (70 мг, 135,23 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3- диона (40,79 мг, 148,75 мкмоль, 1,1 экв) в ДМФА (5 мл). добавлен K₂CO₃ (37,38 мг, 270,46 мкмоль, 2 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа, с получением зеленой суспензии. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 25°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, силикагель 100-200 меш, 0-100% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире, 100% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (2*¹)-2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил]морфолин-4-карбоксилата (50 мг, 72,22 мкмоль, выход 53,40%, чистота 89,5%) в виде бесцветной смолы.

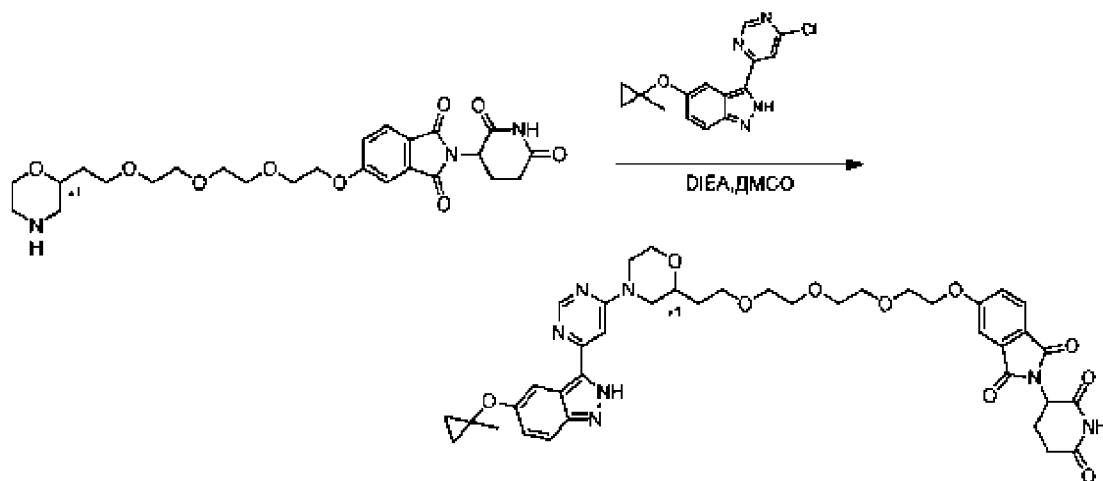
Стадия 9



К смеси трет-бутил (2*¹)-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин- 5-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил]морфолин-4-карбоксилата (50 мг, 80,69

мкмоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (27,60 мг, 242,07 мкмоль, 17,92 мкл, 3 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. ТСХ показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-(2*¹)-морфолин-2-ил]этокс]этокс]этокс]этокс]изоиндолин-1,3-диона (50 мг, 71,72 мкмоль, выход 88,88%, чистота 90,873%, ТФУ) в виде желтой смолы.

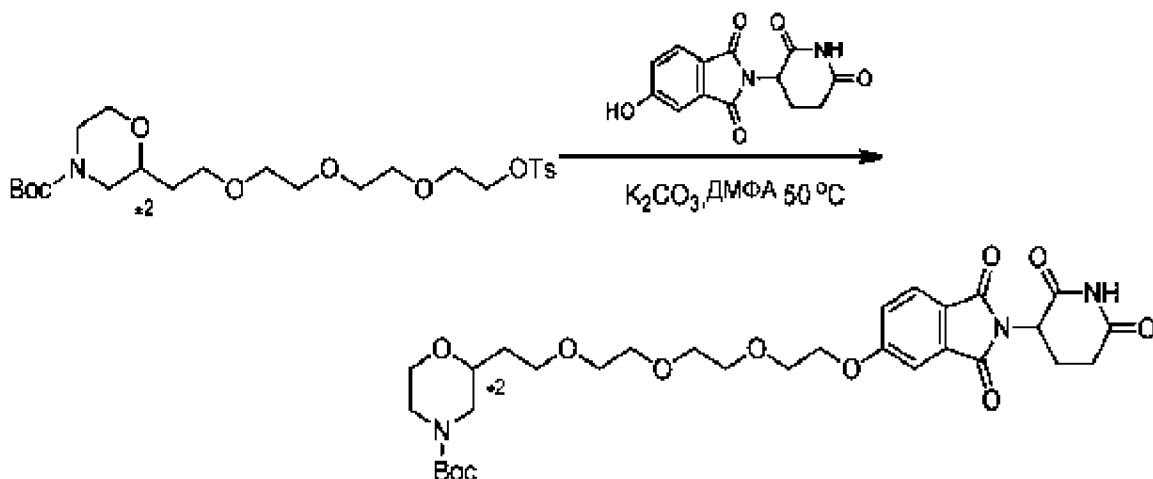
Стадия 10.



К смеси 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)-2H-индазола (26,11 мг, 86,81 мкмоль, 1,1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-(2R)-морфолин-2-ил]этокс]этокс]этокс]этокс]изоиндолин-1,3-диона (50 мг, 78,92 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в ДМСО (2 мл) добавляли DIPEA (20,40 мг, 157,84 мкмоль, 27,49 мкл, 2 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; условие: вода (0,225% FA)-ACN; В: 23%-53%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-(2R)-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этокс]этокс]этокс]этокс]изоиндолин-1,3-диона (7,6 мг, 9,21 мкмоль, выход 11,67%, чистота 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

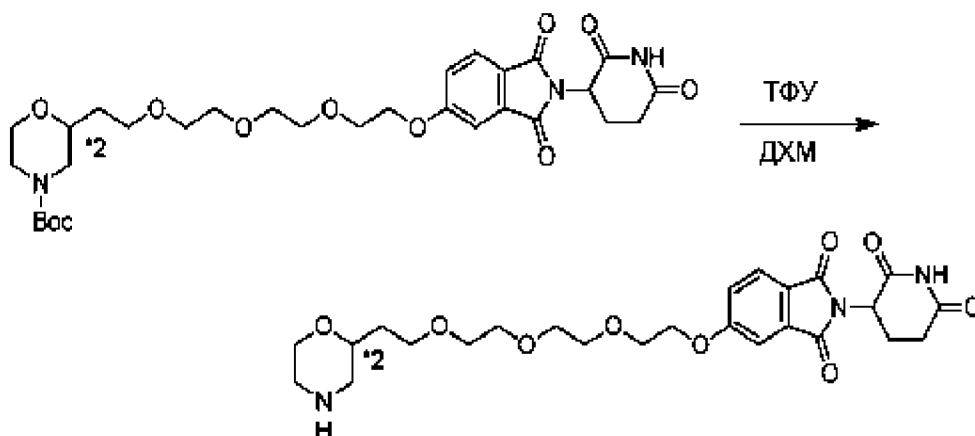
[00229] Пример синтеза типового Соединения 18

Стадия 1



К смеси трет-бутил (2^{*2})-2-[2-[2-[2-(п-толилсульфонилокси)этоксид]этоксид]этил]морфолин-4-карбоксилата (146 мг, 282,05 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (85,08 мг, 310,26 мкмоль, 1,1 экв) в ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (77,97 мг, 564,11 мкмоль, 2 экв) одной порцией при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали при пониженном давлении при 25 °С. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, силикагель 100-200 меш, 0-80% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире, 80% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (2^{*2})-2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтоксид]этоксид]этил]морфолин-4-карбоксилата (118 мг, 190,43 мкмоль, выход 67,51%) в виде бесцветной смолы.

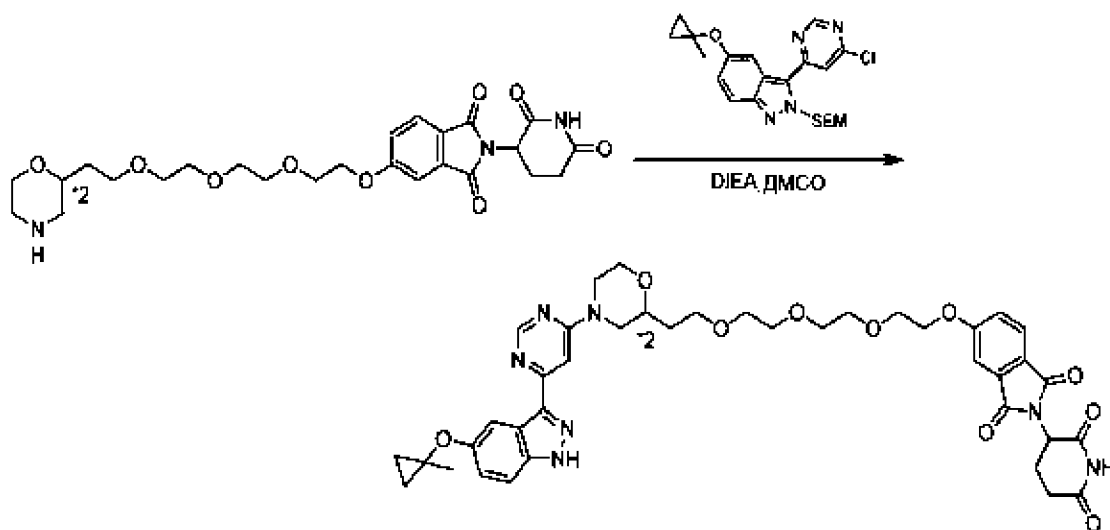
Стадия 2



К смеси трет-бутил (2^{*2})-2-[2-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этил] морфолин-4-карбоксилата (118 мг, 190,43 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (21,71 мг, 190,43 мкмоль, 14,10 мкл, 1 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. ТСХ показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-((2*)-морфолин-2-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (118 мг, 143,60 мкмоль, выход 75,41%, чистота 77,102%, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 3

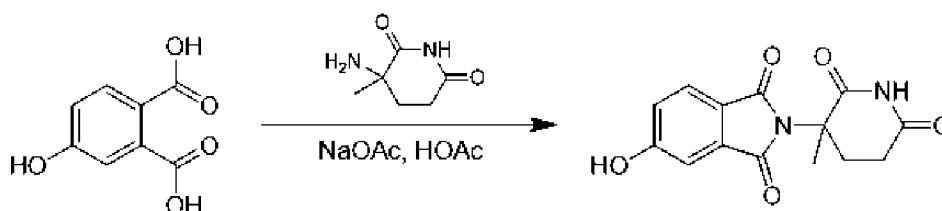


К смеси 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)индазол-2-ил]метокси]этилтриметилсилана (107,68 мг, 249,83 мкмоль, 1,1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-((2*)-морфолин-2-ил]этокси]этокси]этокси]этокси] изоиндолин-1,3-диона (118 мг, 227,12 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в ДМСО (2 мл) добавляли DIPEA (58,71 мг, 454,25 мкмоль, 79,12 мкл, 2 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем добавляли HCl (4 М, 283,90 мкл, 5 экв), раствор перемешивали при 65°C в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонок: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; условие: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 23%-53%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[2-((2*)-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-2Н-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (43,1 мг, 53,17 мкмоль, выход 23,41%, чистота 96,7%) в виде твердого вещества розового цвета.

Общее количество Н по данным НЯМР: 43

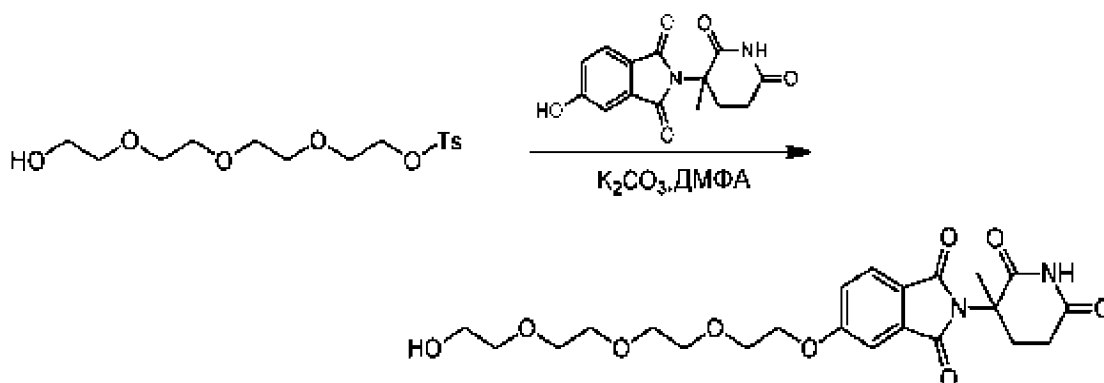
[00230] Пример синтеза типового Соединения 19

Стадия 1



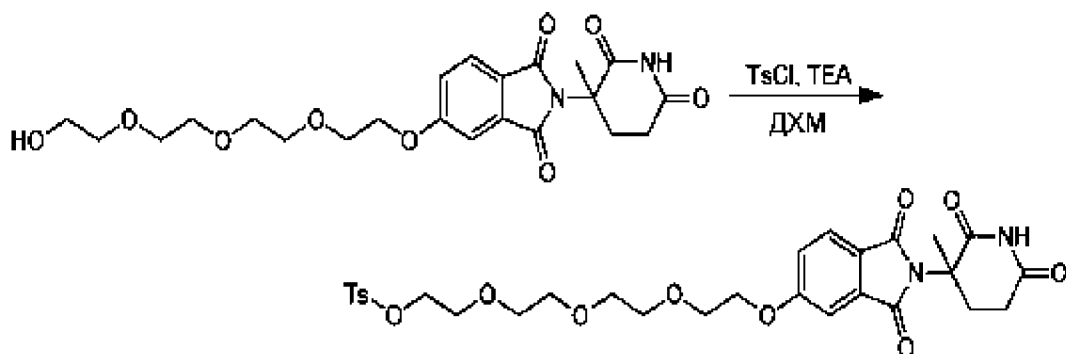
К раствору 4-гидроксифталевой кислоты (256,24 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) и 3-амино-3-метилпиперидин-2,6-диона (200 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в HOAc (4 мл) добавляли NaOAc (346,24 мг, 4,22 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл*2) и удаляли остаточную воду центрифугированием с получением 5-гидрокси-2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (114 мг, 355,93 мкмоль, выход 25,30%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2



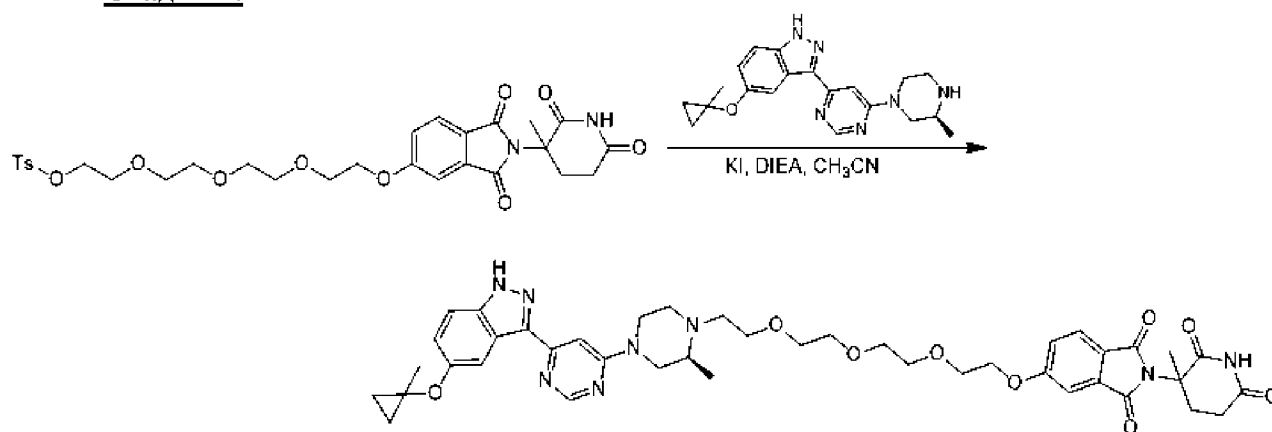
К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этил 4-метилбензолсульфоната (165,35 мг, 474,58 мкмоль, 1,2 экв.) и 5-гидрокси-2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (114 мг, 395,48 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5мл) добавляли K₂CO₃ (163,97 мг, 1,19 ммоль, 3 экв.). После завершения добавления реакцию перемешивали при 70°С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокси]этокси-2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (180 мг, 313,91 мкмоль, выход 79,37%, чистота 81%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3



К раствору 5-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (180 мг, 387,54 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (147,77 мг, 775,09 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (3 мл), добавляли ДМАРП (4,73 мг, 38,75 мкмоль, 0,1 экв.) и ТЕА (117,65 мг, 1,16 ммоль, 161,82 мкл, 3 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Фильтрат гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир:этилацетат=0:1, R_f =0,43) с получением 2-[2-[2-[2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (140 мг, 193,94 мкмоль, выход 50,04%, чистота 85,70%) в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия 4.

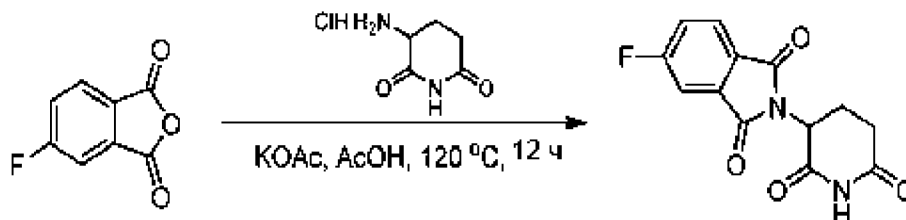


К раствору 2-[2-[2-[2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (140 мг, 226,30 мкмоль, 1 экв.) и 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (82,47 мг, 226,30 мкмоль, 1 экв.) в АСН (4 мл) добавляли KI (187,83 мг, 1,13 ммоль, 5 экв.) и DIEA (146,24 мг, 1,13 ммоль, 197,09 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. Реакционной смеси давали остыть, добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3*10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 9 мин) с получением 2-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]изоиндолин-1,3-диона (11,1 мг, 13,58 мкмоль, выход 6,00%, 99,21% чистоты) в виде красного твердого вещества.

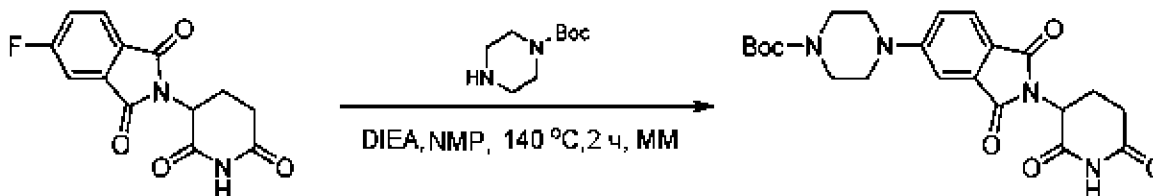
[00231] Пример синтеза типового Соединения 20

Стадия 1



К раствору 5-фторизобензофуран-1,3-диона (1 г, 6,02 ммоль, 1 экв) и гидрохлоридной соли 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,49 г, 9,03 ммоль, 1,5 экв) в CH_3COOH (10 мл) добавляли KOAc (1,18 г, 12,04 ммоль, 2 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл). Смесь фильтровали и осадок фильтрата промывали водой (100 мл) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (1,4 г, 5,07 ммоль, выход 84,19%) в виде черного твердого вещества.

Стадия 2



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (1,15 г, 4,16 ммоль, 1 экв) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (852,97 мг, 4,58 ммоль, 1,1 экв.) в NMP (10 мл) добавляли DIEA (1,61 г, 12,49 ммоль, 2,18 экв). Герметически закрытую пробирку нагревали при 140°C в течение 2 часов в микроволновой печи. Смесь объединяли с партией EB12-30-P1, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,16 ммоль, выход 76,00%) в виде желтого твердого вещества. Исходя из EB12-30 (905,08 мкмоль исходного материала) и EB12-32 (4,16 ммоль исходного

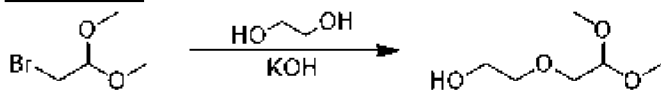
материала), средний выход составляет 62,49%.

Стадия 3



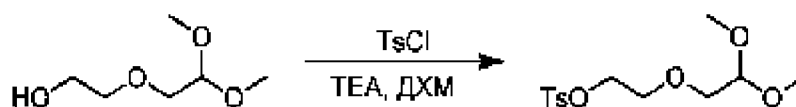
К раствору трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,71 ммоль, 1 экв) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2,00 мл, 2,95 экв). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Реакционный раствор объединяли с партией EB12-34-P1. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,1 г, сырой) в виде твердого вещества желтого цвета. Исходя из EB12-34 (452,01 мкмоль исходного материала) и EB12-35 (2,71 ммоль исходного материала), средний выход составляет 91,04%.

Стадия 4.



Раствор KOH (2,21 г, 39,46 ммоль, 2 экв) в этиленгликоле (3,67 г, 59,17 ммоль, 3,31 мл, 5 экв) перемешивали при 115°C. После растворения гидроксида калия добавляли по каплям в течение 5 минут 2-бром-1,1-диметоксиэтан (2 г, 11,83 ммоль, 1 экв) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов. ТСХ (этилацетат:петролейный эфир=1:1) показала новое пятно. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры (20°C) и все разбавляли водой (40 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2,2-диметоксиэтокси)этанола (200 мг, 1,33 ммоль, выход 11,25%) в виде светло-желтого масла.

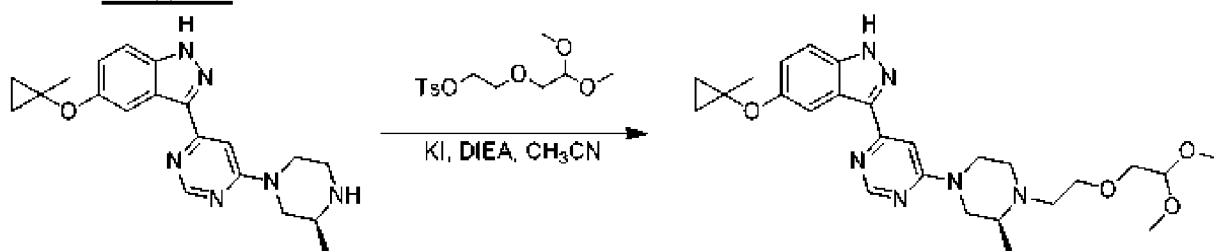
Стадия 5



К раствору 2-(2,2-диметоксиэтокси)этанола (200 мг, 1,33 ммоль, 1 экв) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (507,81 мг, 2,66 ммоль, 2 экв) в ДХМ (3 мл) добавляли

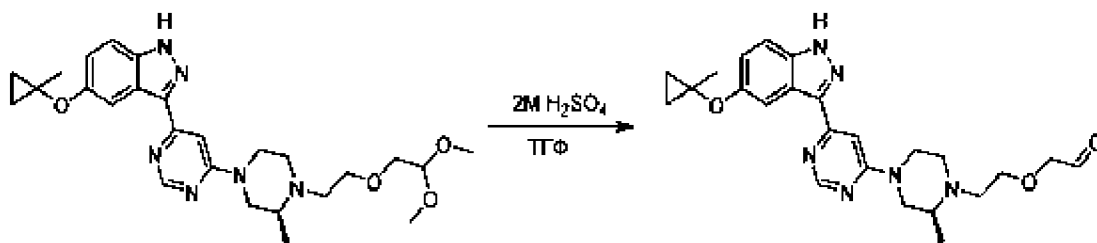
ТЕА (269,53 мг, 2,66 ммоль, 370,74 мкл, 2 экв). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала, что исходный материал израсходован, а ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2,2-диметоксиэтокси)этил 4-этилбензолсульфоната (350 мг, 1,15 ммоль, выход 86,35%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 6



К раствору 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (100 мг, 274,39 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,2-диметоксиэтокси)этил-4-метилбензолсульфоната (83,51 мг, 274,39 мкмоль, 1 экв) в CH₃CN (3 мл), добавляли KI (227,75 мг, 1,37 ммоль, 5 экв) и DIEA (70,93 мг, 548,78 мкмоль, 95,59 мкл, 2 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-диметоксиэтокси)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (80 мг, 146,60 мкмоль, выход 53,43%, чистота 91%) в виде желтого масла.

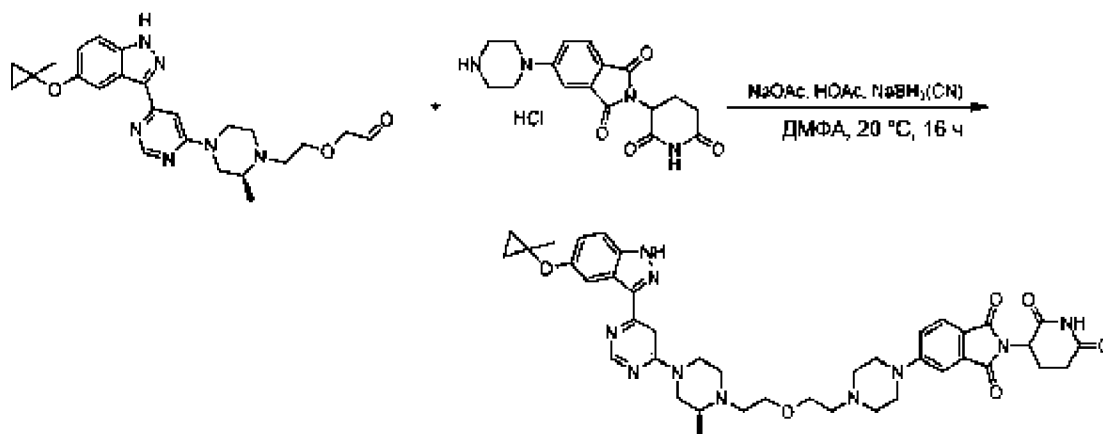
Стадия 7



К раствору 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-диметоксиэтокси)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (80 мг, 161,10 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (3 мл) добавляли H₂SO₄ (2 М, 3,22 мл, 40 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор

гасили насыщенным раствором NaHCO_3 ($\text{pH}=7$). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси] ацетальдегида (60 мг, 118,53 мкмоль, выход 73,58%, чистота 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт использовали напрямую.

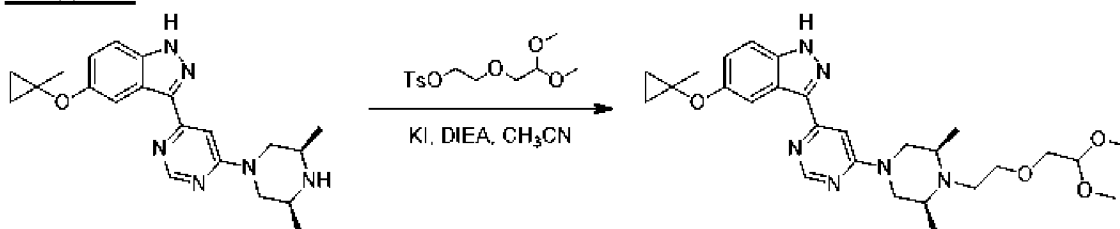
Стадия 8



К раствору 2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]ацетальдегид (60 мг, 133,18 мкмоль, 1 экв) и гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (50,45 мг, 133,18 мкмоль, 1 экв) в ДМФА (3 мл) добавляли NaOAc (32,77 мг, 399,53 мкмоль, 3 экв), HOAc (8,00 мг, 133,18 мкмоль, 7,62 мкл, 1 экв) и NaBH_3CN (16,74 мг, 266,35 мкмоль, 2 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[2-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (15,8 мг, 20,13 мкмоль, выход 15,12%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества.

[00232] Пример синтеза типового Соединения 21

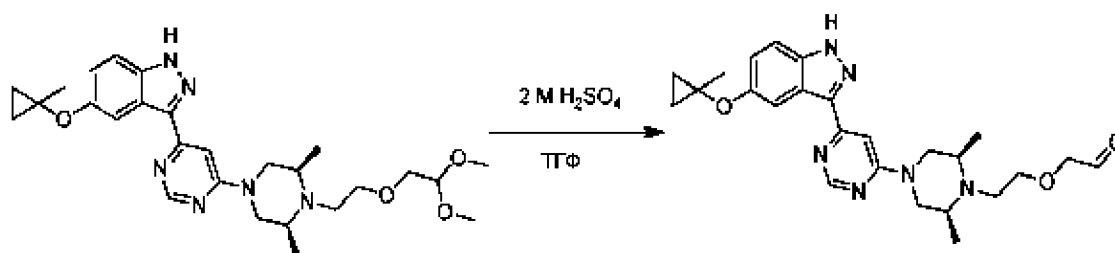
Стадия 1



К смеси 3-[6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (100 мг, 264,22 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,2-

диметоксиэтокси)этил-4-метилбензолсульфоната (80,42 мг, 264,22 мкмоль, 1 экв) в CH_3CN (3 мл), добавляли KI (43,86 мг, 264,22 мкмоль, 1 экв) и DIPEA (34,15 мг, 264,22 мкмоль, 46,02 мкл, 1 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N_2 , затем реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 24 ч с получением коричневой суспензии. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением 3-[6-[(3R,5S)-4-[2-(2,2-диметоксиэтокси)этил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (110 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2



К раствору 3-[6-[(3R,5S)-4-[2-(2,2-диметоксиэтокси)этил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (110 мг, 215,42 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл) добавляли H_2SO_4 (2 М, 4,31 мл, 40 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N_2 . Раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 часа с получением желтого раствора. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0,06) показала, что реакция завершена. Раствор охлаждали до 20°C. Раствор выливали в воду (5 мл) и NaHCO_3 для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над водным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-[2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]ацетальдегида (50 мг, 75,72 мкмоль, выход 35,15%, чистота 70,353%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3

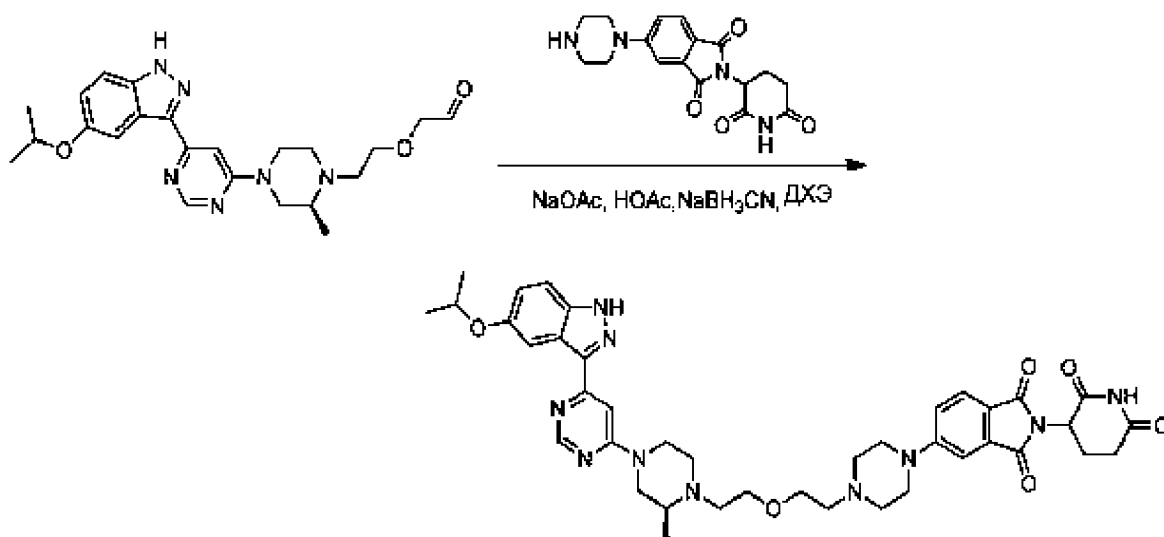
солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ в MeOH от 0 до 10%) с получением 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-диэтоксиэтокси)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (250 мг, 419,40 мкмоль, выход 50,97%, чистота 86%) в виде желтого масла.

Стадия 2



К раствору 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-диэтоксиэтокси)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (125 мг, 243,83 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (1 мл) добавляли H_2SO_4 (2 М, 1,25 мл, 10,25 экв). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реагент израсходован, и было обнаружено одно большое новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]ацетальдегида (100 мг, 207,52 мкмоль, выход 85,11%, чистота 91%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3

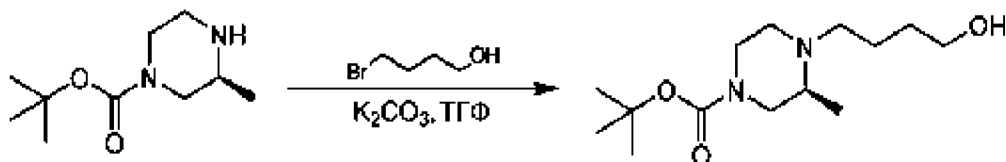


К раствору 2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]ацетальдегида (100 мг, 228,04 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион 2,2,2-трифторацетата (104,07 мг, 228,04 мкмоль, 1 экв) в ДХЭ (3 мл), добавляли NaOAc (56,12 мг, 684,12

мкмоль, 3 экв), НОАС (13,69 мг, 228,04 мкмоль, 13,04 мкл, 1 экв) и NaBH_3CN (42,99 мг, 684,12 мкмоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. ЖХ-МС (ЕВ134-92-Р1С) показала, что реагент 1 был израсходован. На ЖХ-МС было показано несколько новых пиков, и было обнаружено ~86% желаемого соединения. Реакционный раствор фильтровали для удаления нерастворимого вещества. Реакционный раствор очищали препаративной ВЭЖХ (ФА условие: колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% ФА)-ACN]; В%: 5%-35%, 18 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этокси]этил] пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (27,70 мг, 34,88 мкмоль, выход 15,29%, чистота 96,3%) в виде желтого твердого вещества.

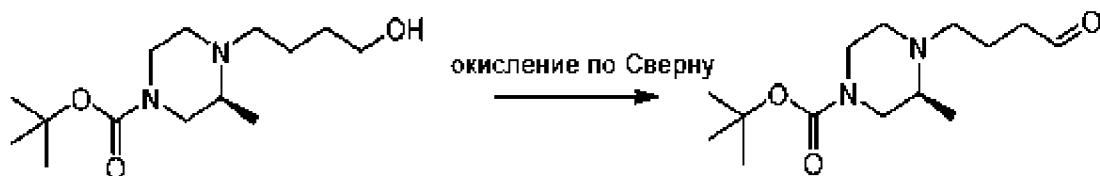
[00234] Пример синтеза типового Соединения 23

Стадия 1



К раствору трет-бутил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 17,48 ммоль, 1 экв) и 4-бромбутан-1-ола (3,34 г, 17,48 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл) добавляли K_2CO_3 (7,25 г, 52,43 ммоль, 3 экв). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,2$) показала в реакции новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил (3S)-4-(4-гидроксибутил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4 г, 14,69 ммоль, выход 84,03%) в виде бесцветной жидкости.

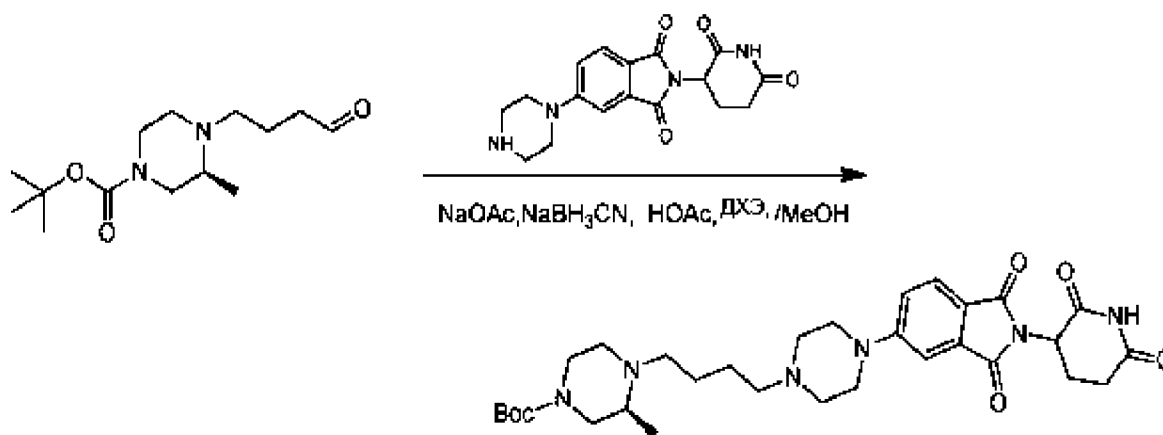
Стадия 2



Раствор ОКСАЛИЛХЛОРИДА (512,58 мг, 4,04 ммоль, 353,51 мкл, 1,1 экв) в ДХМ (10 мл) охлаждали до -60°C в атмосфере сухого азота. По каплям добавляли раствор ДМСО (717,13 мг, 9,18 ммоль, 717,13 мкл, 2,5 экв) в ДХМ (10 мл) и затем смесь перемешивали в течение 15 минут при -60°C. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил (3R)-4-(4-гидроксибутил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,67 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) и смесь перемешивали в течение 45 мин при -60°C. Затем добавляли ТЕА

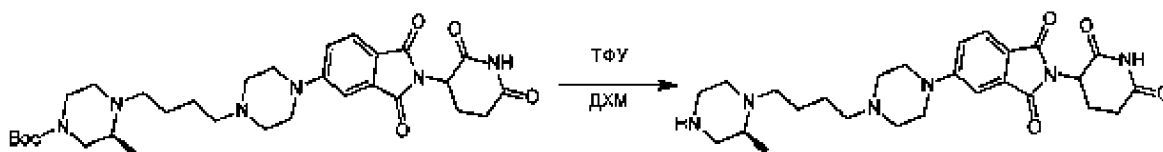
(1,11 г, 11,01 ммоль, 1,53 мл, 3 экв) и смесь нагревали до -60°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,4$) показала в реакции новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии. Трет-бутил (3S)-3-метил-4-(4-оксобутил)пиперазин-1-карбоксилат (990 мг, неочищенный) в растворе ДХМ в виде бесцветной жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3



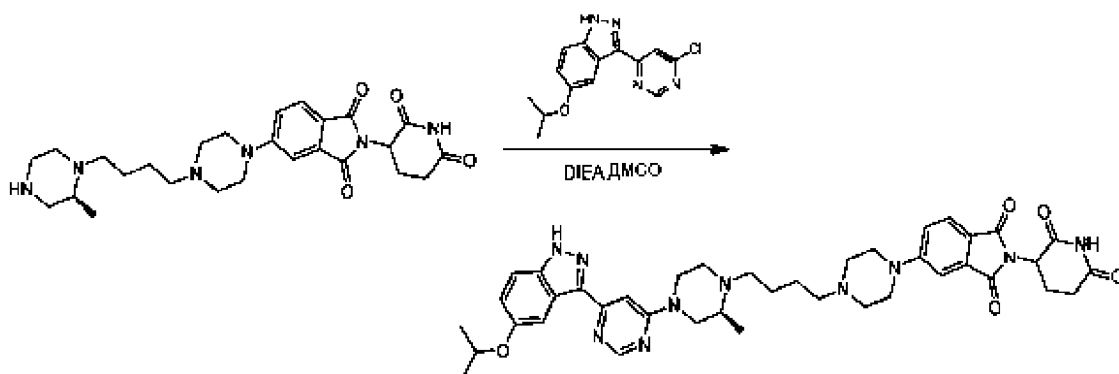
К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,10 ммоль, 1 экв, ТФУ) и трет-бутил (3S)-3-метил-4-(4-оксобутил)пиперазин-1-карбоксилата (446,11 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли NaOAc (270,70 мг, 3,30 ммоль, 3 экв) и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли HOAc (6,61 мг, 110,00 мкмоль, 6,29 мкл, 0,1 экв) и NaBH_3CN (691,24 мг, 11,00 ммоль, 10 экв) и перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ТСХ (Дихлорметан: Метанол=10:1, $R_f=0,01$) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-20% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил (3S)-4-[4-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]бутил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 703,85 мкмоль, выход 63,99%, чистота 70%) в виде желтой смолы.

Стадия 4.



К раствору трет-бутил (3S)-4-[4-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]бутил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 335,17 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (4 мл), добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 80,59 экв) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. ТСХ (Дихлорметан: Метанол=5:1, Rf =0,01) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]бутил]пиперазин-1-ил] изоиндолин-1,3-диона (200 мг, сырой, ТФУ) в виде желтой смолы.

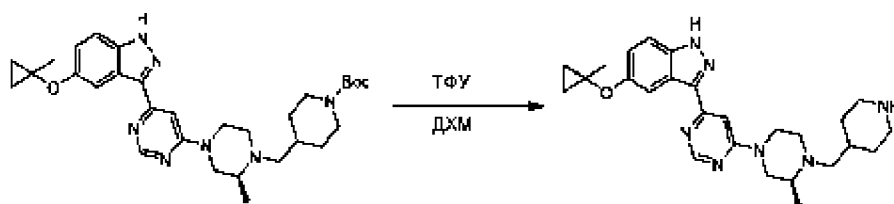
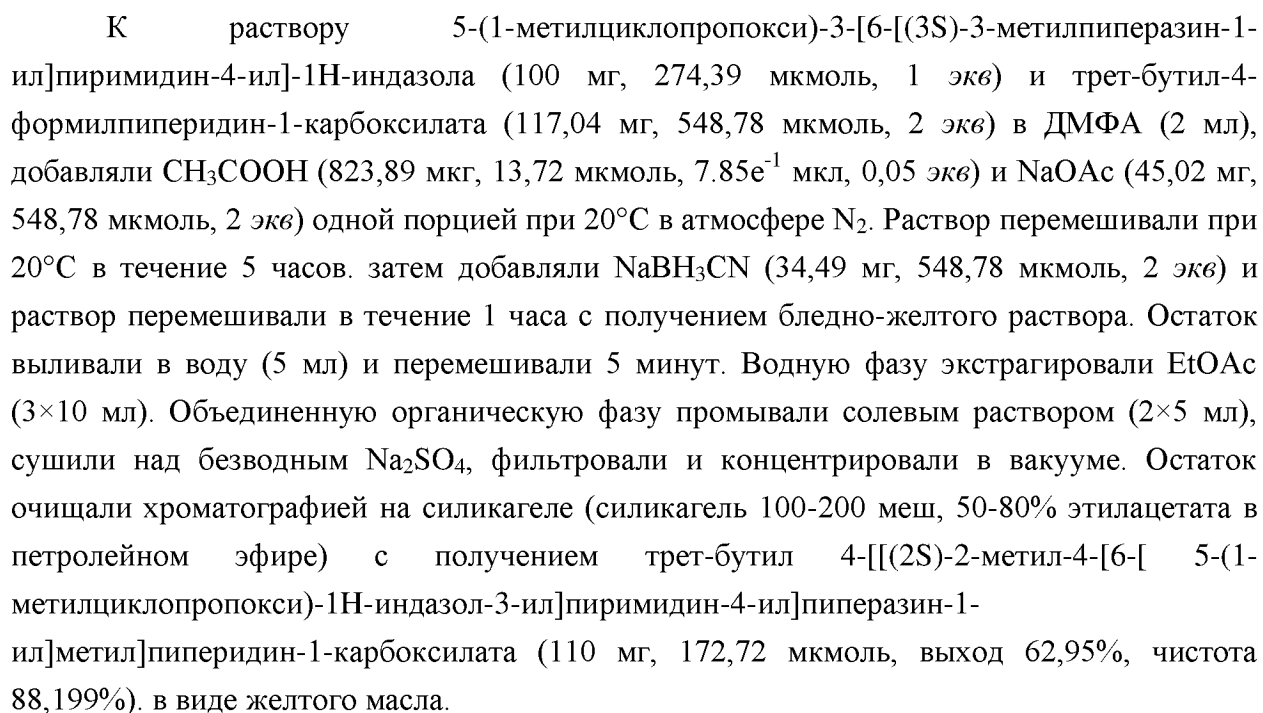
Стадия 5



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]бутил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 327,53 мкмоль, 1 экв, ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1H-индазола (66,20 мг, 229,27 мкмоль, 0,7 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (211,66 мг, 1,64 ммоль, 285,25 мкл, 5 экв). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Водную фазу концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 100×40 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 12%-42%, 10 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[4-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]бутил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (7,9 мг, 10,35 мкмоль, выход 3,16%, чистота 98,07%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[00235] Пример синтеза типового Соединения 24

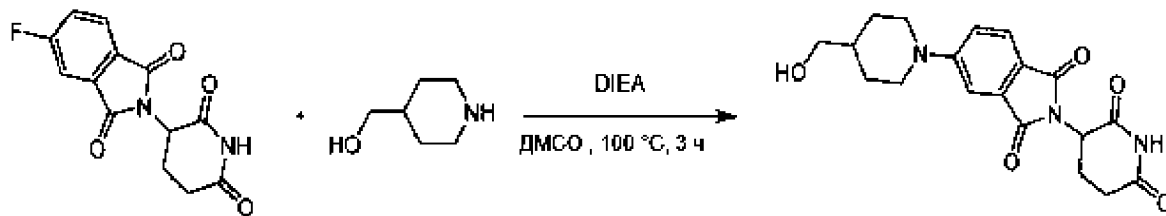
Стадия 1



К смеси трет-бутил 4-[[[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 195,83 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (66,99 мг, 587,48 мкмоль, 43,50 мкл, 3 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Остаток выливали в NaHCO₃ (5 мл) для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (3×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (150 мг). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш,

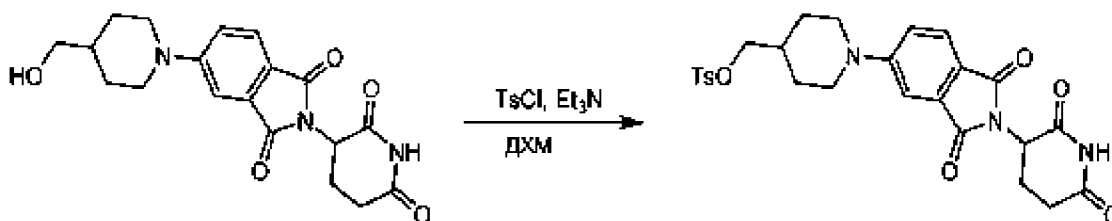
0-100% MeOH в EtOAc) с получением 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (100 мг, неочищенный) в виде желтой смолы.

Стадия 3



К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (100 мг, 362,03 мкмоль, 1 экв) и 4-пиперидилметанола (83,39 мг, 724,06 мкмоль, 2 экв) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (140,37 мг, 1,09 ммоль, 189,18 мкл, 3 экв) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часа. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0.36) показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C. Остаток выливали в NaHCO₃ (10 мл) для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (120 мг, 283,18 мкмоль, выход 78,22%, чистота 87,640%) в виде желтой смолы.

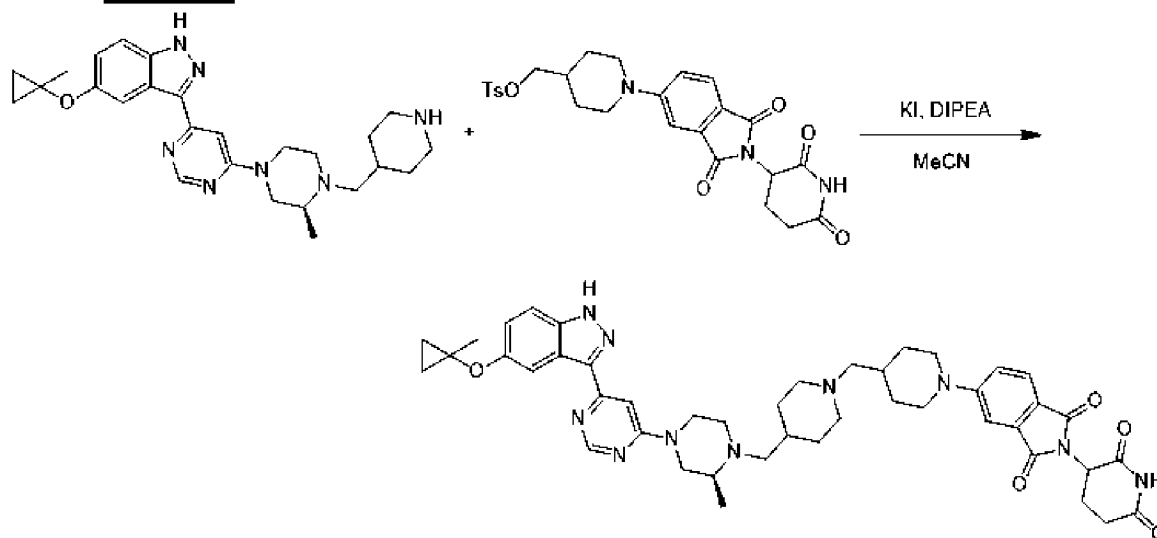
Стадия 4.



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (120 мг, 323,11 мкмоль, 1 экв) и TEA (98,09 мг, 969,34 мкмоль, 134,92 мкл, 3 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли TsCl (27,35 мг, 387,74 мкмоль, 1,2 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 часов, с получением желтого раствора. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0.45) показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетата в петролейном эфире в течение 5 минут, 50-100% этилацетата в петролейном

эфире в течение 10 минут) с получением [1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил-4-метилбензолсульфоната (160 мг, 228,91 мкмоль, выход 70,85%, чистота 75,194%) в виде желтого твердого вещества.

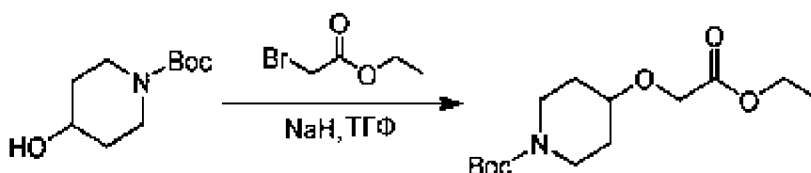
Стадия 5



К раствору 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (100 мг, 216,64 мкмоль, 1 экв) и [1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил-4-метилбензолсульфоната (159,40 мг, 303,29 мкмоль, 1,4 экв) в MeCN (5 мл) добавляли KI (179,81 мг, 1,08 ммоль, 5 экв) и DIPEA (84,00 мг, 649,91 мкмоль, 113,20 мкл, 3 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часа. Остаток выливали в воду (5 мл) и перемешивали 5 минут. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 200 м г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 10%-40%, время градиента (мин): 8 мин; Скорость потока (мл/мин): 25) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (53,77 мг, 65,33 мкмоль, выход 30,15%, чистота 99,013%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[00236] Пример синтеза типового Соединения 25

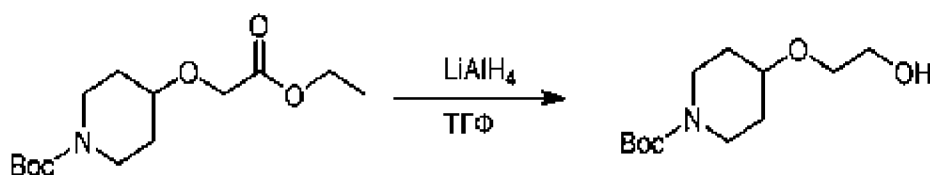
Стадия 1



К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,94 ммоль, 1

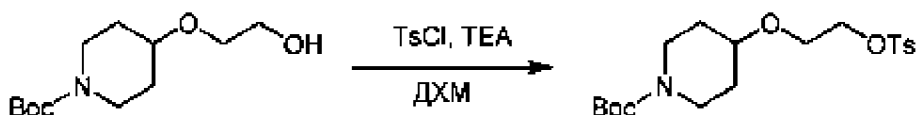
экв) в ТГФ (20 мл) добавляли NaN (516,69 мг, 12,92 ммоль, чистота 60% в масле, 1,3 экв) порциями в атмосфере азота при 0 °С. После прекращения выделения газообразного водорода по каплям добавляли этил-2-бромацетат (3,32 г, 19,87 ммоль, 2,20 мл, 2 экв). Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, два новых пятна. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,78 ммоль, выход 28,02%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2



К раствору трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,78 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH₄ (158,50 мг, 4,18 ммоль, 1,5 экв) при 0°С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,5 мл), затем 15% водного раствора NaOH (0,5 мл) и воды (1,5 мл). Твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(2-гидроксиэтоксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,63 ммоль, выход 58,57%) в виде бесцветное масло.

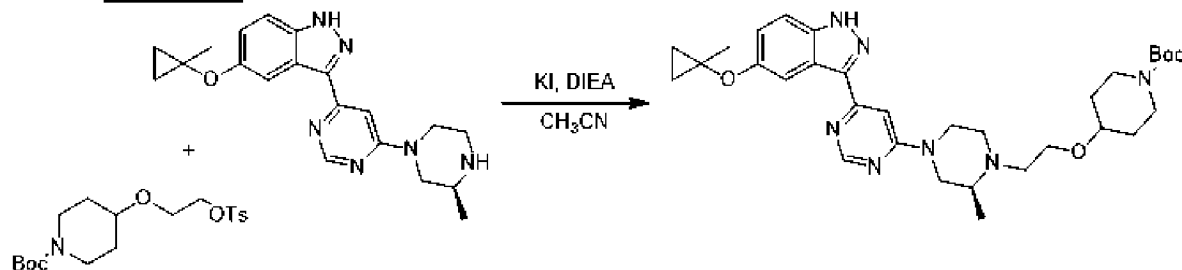
Стадия 3



К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтоксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,63 ммоль, 1 экв) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (621,72 мг, 3,26 ммоль, 2 экв) и TEA (329,99 мг, 3,26 ммоль, 453,91 мкл, 2 экв) при 20°С. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°С в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала основные два пятна. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл).

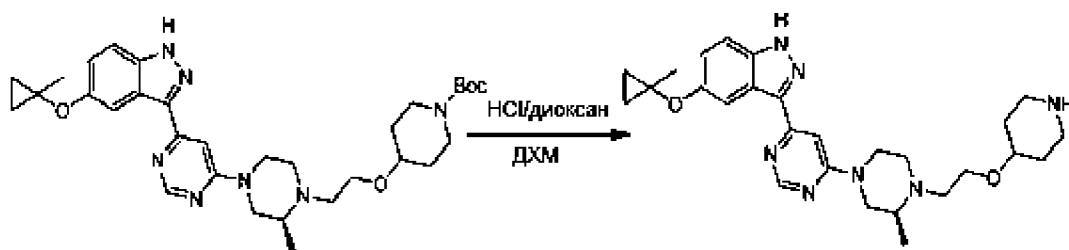
Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (490 мг, 1,23 ммоль, выход 75,22%, чистота 100%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4.



К раствору трет-бутил 4-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (131,54 мг, 329,27 мкмоль, 1 экв.) и 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (120 мг, 329,27 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (3 мл) добавляли KI (273,30 мг, 1,65 ммоль, 5 экв.) и DIEA (127,67 мг, 987,81 мкмоль, 172,06 мкл, 3 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 204,31 мкмоль, выход 62,05%, чистота 93%) в виде желтой смолы.

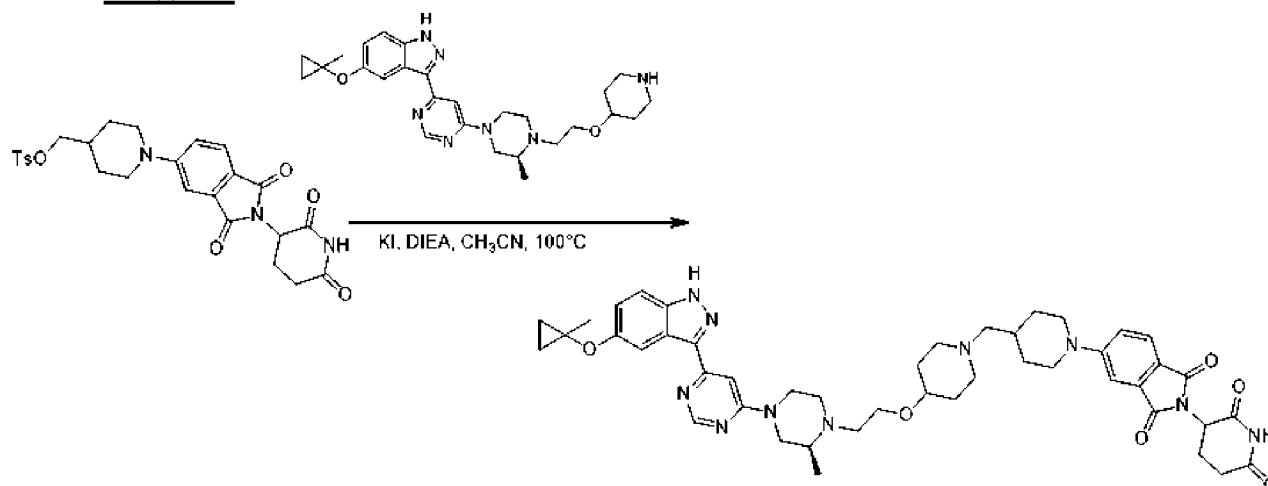
Стадия 5



К раствору трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 219,69 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 549,23 мкл, 10 экв.) при 20°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-[2-(4-пиперидилокси)этил]пиперазин-1-

ил] пиримидин-4-ил]-1H-индазола (108 мг, 206,50 мкмоль, 94,00%)

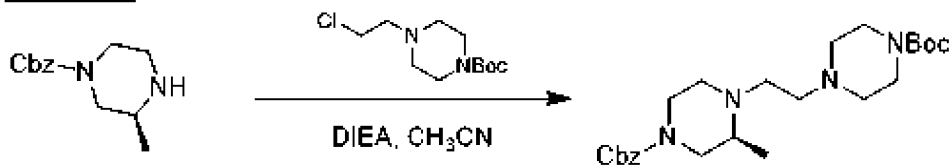
Стадия 6



К раствору 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-[2-(4-пиперидилокси)этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (105,23 мг, 214,05 мкмоль, 1,25 экв) и [1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил] метил-4-метилбензолсульфоната (90 мг, 171,24 мкмоль, 1 экв) в CH₃CN (5 мл), добавляли KI (142,13 мг, 856,21 мкмоль, 5 экв) и DIEA (177,05 мг, 1,37 ммоль, 238,62 мкл, 8 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 5%-35%, 8 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диола (12,5 мг, 14,50 мкмоль, выход 8,47%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

[00237] Пример синтеза типового Соединения 26

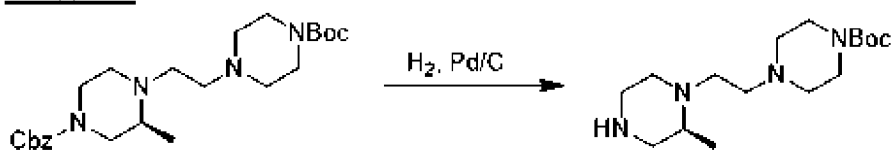
Стадия 1



К раствору бензил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв) и трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (637,02 мг, 2,56 ммоль, 1,2 экв) в CH₃CN (1 мл) добавляли DIEA (827,44 мг, 6,40 ммоль, 1,12 мл, 3 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 32 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ в MeOH от 0 до 3%), с получением бензил (3S)-4-[2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил]-3-метил-пиперазин-1-

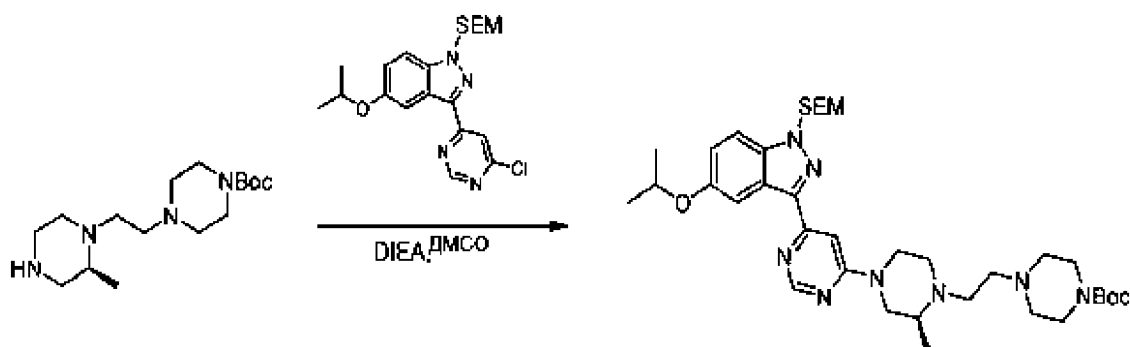
карбоксилата (460 мг, 1,03 ммоль, выход 48,27%) в виде коричневой смолы.

Стадия 2



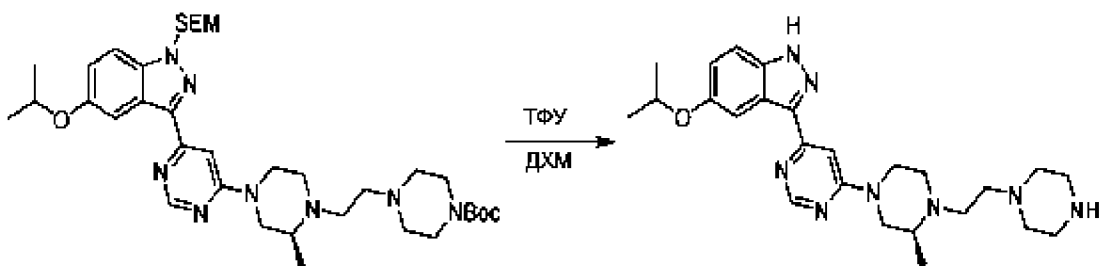
К раствору бензил (3S)-4-[2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (460 мг, 1,03 ммоль, 1 экв) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 2,06 ммоль, чистота 10%, 2 экв) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 2 часов. ТСХ показала, что реагент израсходован, и было обнаружено основное большое новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали на фильтре с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 928,15 мкмоль, выход 90,11%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3



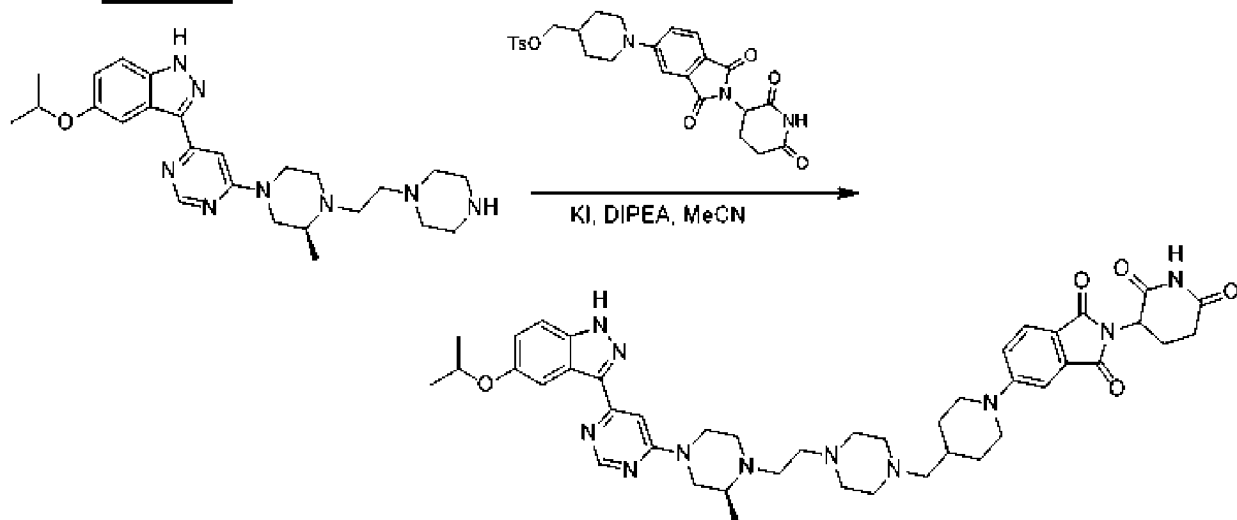
К раствору трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 928,15 мкмоль, 1 экв) и 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-индазол-1-ил] метокси]этилтриметилсилана (388,89 мг, 928,15 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (3 мл) добавляли DIEA (359,87 мг, 2,78 ммоль, 485,00 мкл, 3 экв). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. ЖХ-МС (EB134-185-P1A) показала, что реагент 1 был израсходован. На ЖХ-МС было показано несколько новых пиков, и было обнаружено ~64% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ в MeOH от 0 до 3%), с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-4-[6-[5-изопропокси-1-(2-триметилсилилэтоксиметил) индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (590 мг, 812,44 мкмоль, выход 87,53%, чистота 95,7%) в виде коричневой смолы.

Стадия 4.



К раствору трет-бутил 4-[2-[(2S)-4-[6-[5-изопропокси-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этил] пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 503,61 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (7,19 г, 63,03 ммоль, 4,67 мл, 125,15 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. И затем к раствору добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (211,79 мг, 1,51 ммоль, 232,74 мкл, чистота 25%, 3 экв) и смесь перемешивали в течение 2 часов. ЖХ-МС (EB134-187-P1B) показала, что реагент был израсходован. На ЖХ-МС было показано несколько новых пиков, и было обнаружено ~97% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метил-4-(2-пиперазин-1-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (150 мг, 313,17 мкмоль, выход 62,18%, чистота 97%) в виде желтой смолы.

Стадия 5

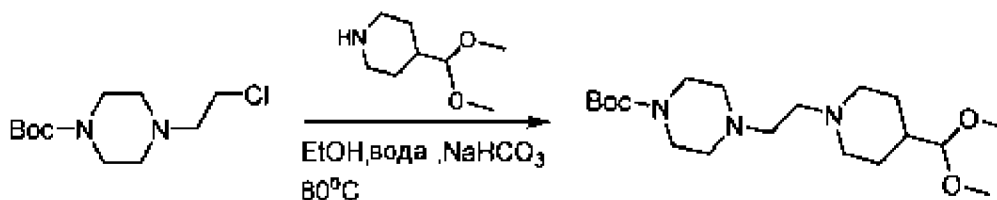


К раствору 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метил-4-(2-пиперазин-1-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (150 мг, 322,85 мкмоль, 1 экв) и [1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил-4-метилбензолсульфоната (169,68 мг, 322,85 мкмоль, 1 экв) в CH_3CN (5 мл) добавляли KI (428,76 мг, 2,58 ммоль, 8 экв) и DIEA (333,81 мг, 2,58 ммоль, 449,88 мкл, 8 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов ЖХ-МС (EB134-190-P1D2) показала, что реагент 1 был израсходован. На

ЖХ-МС было показано несколько новых пиков, и было обнаружено ~56% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 10%-40%; 11 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (47 мг, 55,39 мкмоль, выход 17,16%, чистота 96,4%) в виде желтого твердого вещества.

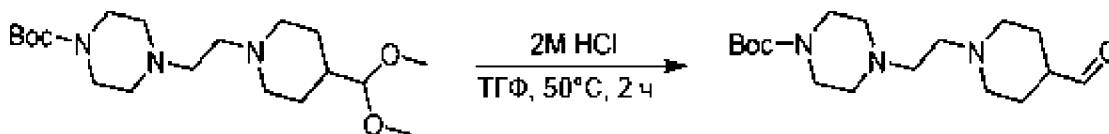
[00238] Пример синтеза типового Соединения 27

Стадия 1



К раствору трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 4,02 ммоль, 1 экв) и 4-(диметоксиметил)пиперидина (960,16 мг, 6,03 ммоль, 1,5 экв) в EtOH (30 мл) и воде (4 мл) добавляли NaHCO_3 (1,01 г, 12,06 ммоль, 469,07 мкл, 3 экв) при 25°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 часов с получением белой суспензии. ТСХ (Дихлорметан: метанол=10:1) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток выливали в воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 млх3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, дихлорметан:метанол=100/1, 5/1) с получением трет-бутил 4-[2-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 2,42 ммоль, выход 60,26%) в виде желтого масла.

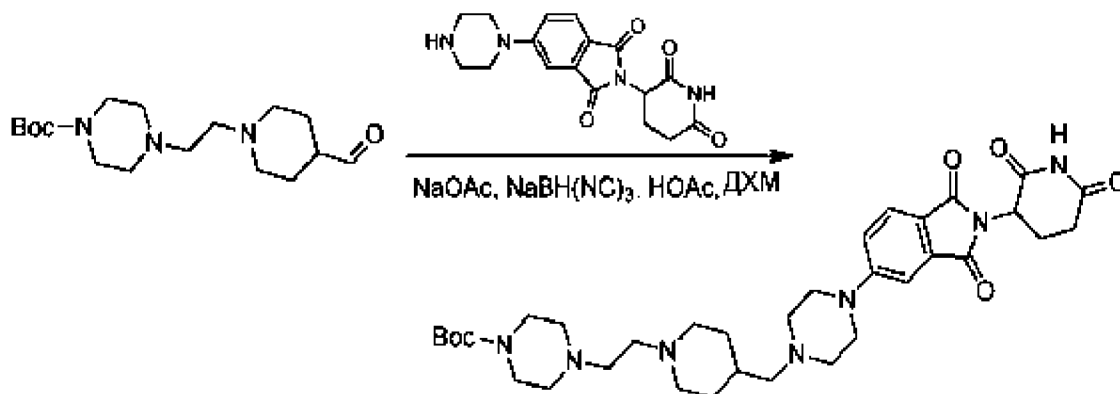
Стадия 2



К раствору трет-бутил 4-[2-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2,15 ммоль, 1 экв) в ТГФ (5 мл) добавляли HCl (2 М, 5 мл, 4,64 экв)

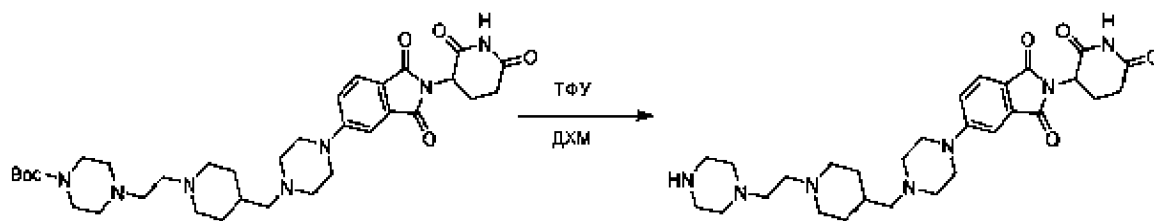
при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч с получением раствора не совсем желтого цвета. ТСХ (дихлорметан:метанол =10:1) показала, что реакция завершена. Остаток доводили до pH=8 с помощью NaHCO₃(т), затем смесь выливали в воду (25 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл*2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-[2-(4-формил-1-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (420 мг, неочищенный) в виде масла грязно-желтого цвета.

Стадия 3



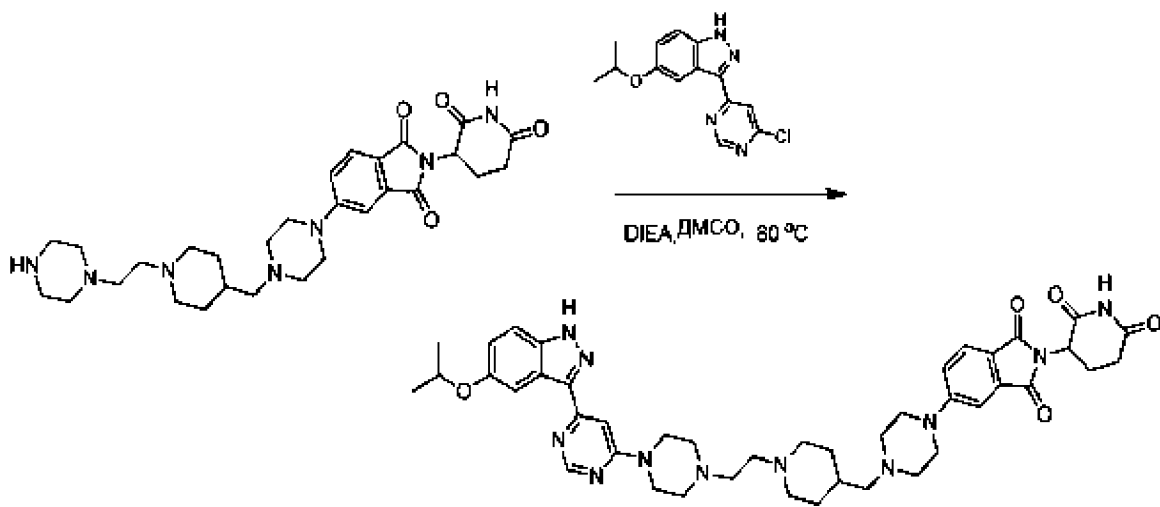
К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (601,45 мг, 1,55 ммоль, 1,2 экв, FA) и NaOAc (423,47 мг, 5,16 ммоль, 4 экв) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли трет-бутил 4-[2-(4-формил-1-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (420 мг, 1,29 ммоль, 1 экв) и перемешивали в течение 1 ч, затем уксусную кислоту (193,75 мг, 3,23 ммоль, 184,52 мкл, 2,5 экв) и цианоборгидрид натрия (162,20 мг, 2,58 ммоль, 2 экв) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч с получением желтого раствора. ТСХ (дихлорметан: метанол=10:1) показала, что обнаружено новое пятно. Остаток выливали в воду со льдом (м/м=1/1) (35 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (35 мл*2). Затем водную фазу лиофилизировали с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество промывали смесью MeOH/ДХМ (1/1, 40 мл) с получением желтой суспензии. Суспензию фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, дихлорметан:метанол=100/1, 5/1) с получением трет-бутил 4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 490,95 мкмоль, выход 38,04%) в виде желтого масла.

Стадия 4.



К раствору трет-бутил 4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил] этил]пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 490,95 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 55,02 экв.) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч с получением желтого раствора. ТСХ (дихлорметан: метанол=10:1) показала израсходование исходного материала и образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-(2-пиперазин-1-илэтил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (480 мг, 395,33 мкмоль, выход 80,52%, чистота 83%, 4ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 5

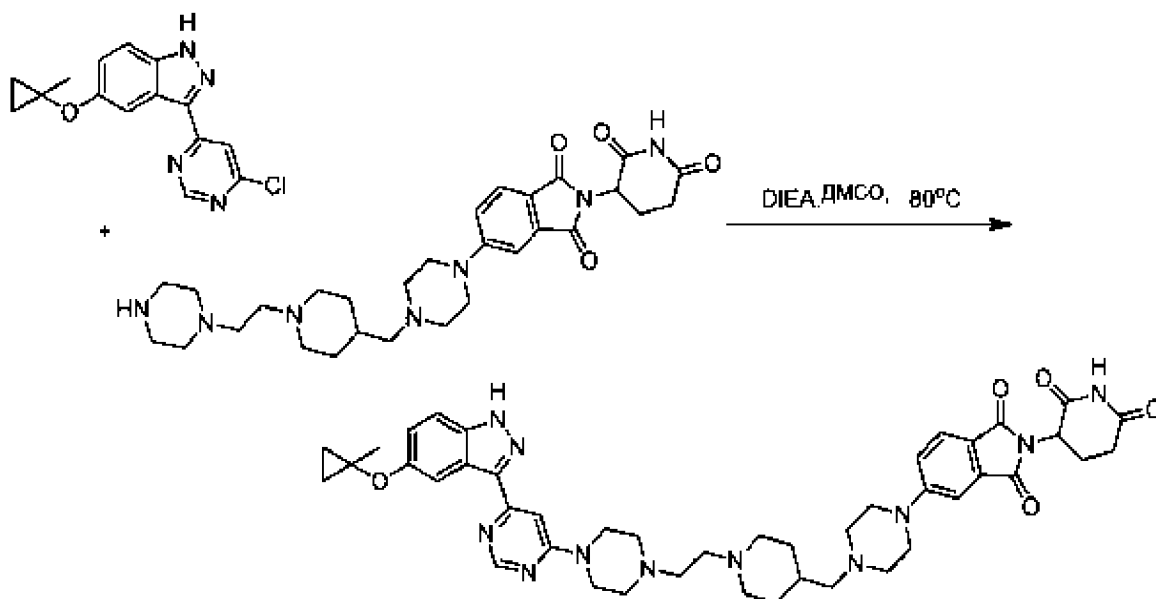


К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-(2-пиперазин-1-илэтил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (160 мг, 158,77 мкмоль, 1 экв, 4ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1H-индазола (45,84 мг, 158,77 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (10 мл) добавляли DIEA (102,60 мг, 793,83 мкмоль, 138,27 мкл, 5 экв) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C. в течение 1,5 ч с получением желтого раствора. Остаток выливали в воду со льдом (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл*2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (0,225% FA)-ACN); В%: 5%-35%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (6,8 мг, 8,42 мкмоль, выход 5,31%, чистота 99,6%) в виде желтого твердого вещества.

[00239] Пример синтеза типового Соединения 28

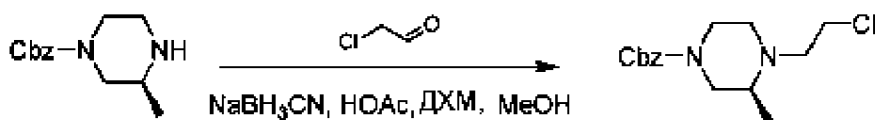
Стадия 1



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-(2-пиперазин-1-илэтил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолина-1,3-диона (160 мг, 158,77 мкмоль, 1 экв., 4ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазола (47,75 мг, 158,77 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (102,60 мг, 793,83 мкмоль, 138,27 мкл, 5 экв.) при 25°C и перемешивали в течение 30 мин, затем реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч с получением желтого раствора. Остаток выливали в воду (35 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30мл*2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (35мл*2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (0,225% FA)-ACN); В%: 5%-35%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[4-[6-(5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (7,0 мг, 8,56 мкмоль, выход 5,39%, 99,8% чистоты) в виде твердого вещества желтого цвета.

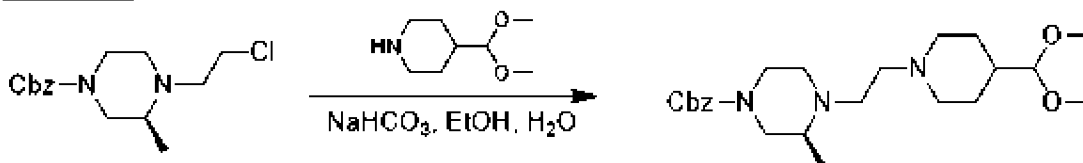
[00240] Пример синтеза типового Соединения 29

Стадия 1



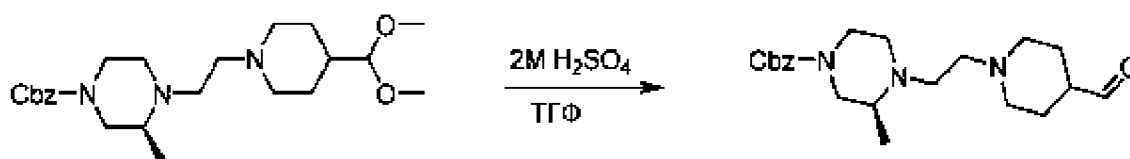
К раствору бензил-(3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 1,28 ммоль, 1 экв) и 2-хлорацетальдегида (753,84 мг, 3,84 ммоль, 617,90 мкл, 3 экв) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли HOAc (7,69 мг, 128,04 мкмоль, 7,32 мкл, 0,1 экв). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (241,39 мг, 3,84 ммоль, 3 экв) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1: 1, R_f= 0.5) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением бензил-(3S)-4-(2-хлорэтил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 606,49 мкмоль, выход 47,37%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2



Бензил-(3S)-4-(2-хлорэтил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 606,49 мкмоль, 1 экв) и 4-(диметоксиметил)пиперидин (144,85 мг, 909,73 мкмоль, 1,5 экв) растворяют в EtOH (5 мл) и воде (0,5 мл), затем к реакционной смеси добавляют NaHCO₃ (101,90 мг, 1,21 ммоль, 47,17 мкл, 2 экв) и перемешивают при 80°C в течение 5 часов. ТСХ (Дихлорметан: Метанол=10:1, R_f=0.4) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (10% метанол в дихлорметане, R_f=0,4) с получением бензил-(3S)-4-[2-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (165 мг, 393,27 мкмоль, выход 64,84%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3



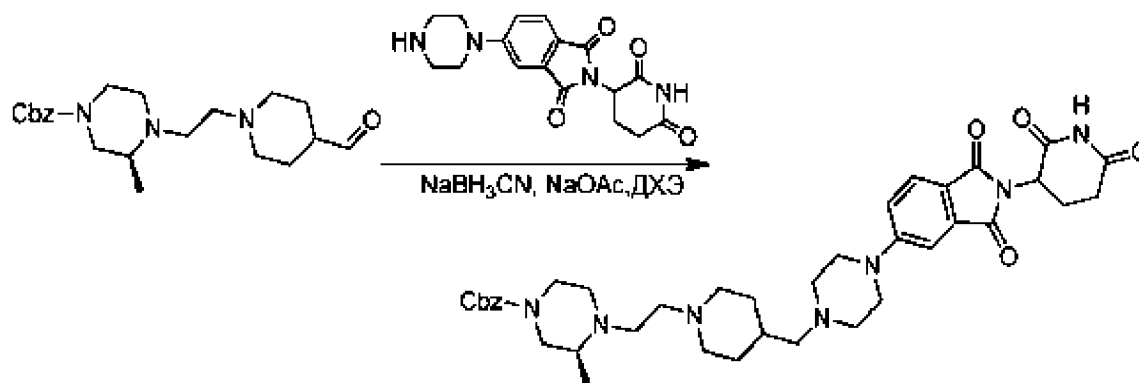
Раствор

бензил

(3S)-4-[2-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]этил]-3-

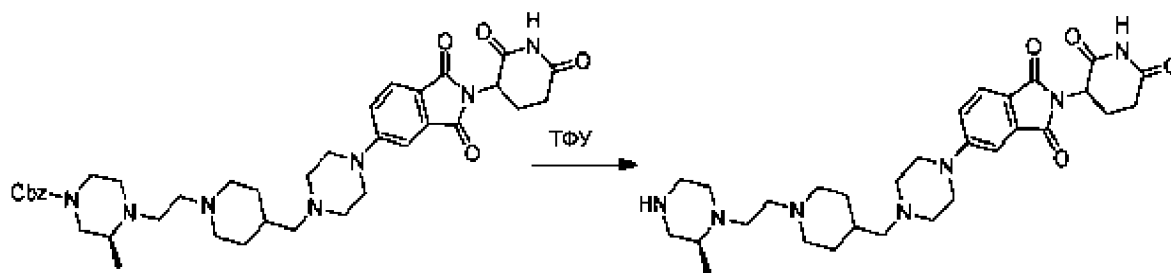
метилпиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 154,93 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (2 мл) и H_2SO_4 (2 М, 2 мл, 25,82 экв) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,2$) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл) и подщелачивали водным раствором NaHCO_3 до pH=8. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*5) и сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением бензил-(3S)-4-[2-(4-формил-1-пиперидил)этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (57 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла.

Стадия 4.



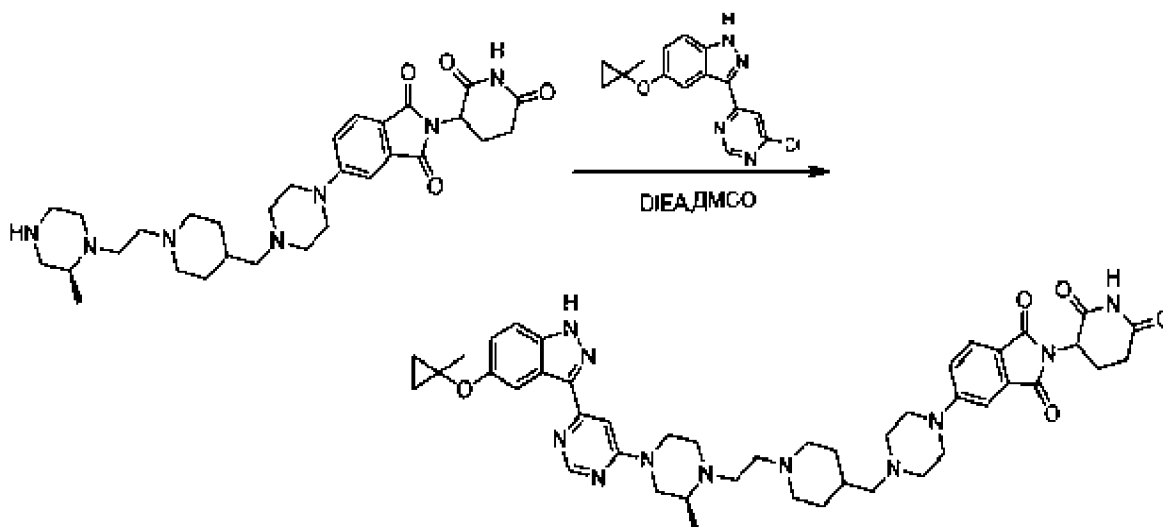
К раствору бензил-(3S)-4-[2-(4-формил-1-пиперидил)этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (57 мг, 152,62 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (69,65 мг, 152,62 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в ДХЭ (3 мл) и MeOH (0,5 мл). добавляли NaOAc (54,81 мг, 668,11 мкмоль, 4,38 экв) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли HOAc (916,49 мкг, 15,26 мкмоль, 8,73e-1 мкл, 0,1 экв) и перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH_3CN (54,81 мг, 872,15 мкмоль, 5,71 экв) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ТСХ (Дихлорметан: Метанол =10:1, $R_f=0,2$) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл*3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (10% метанол в дихлорметане, $R_f=0,2$) с получением бензил (3S)-4-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 68,59 мкмоль, выход 44,94%, чистота 80%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5



Смесь бензил-(3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 85,73 мкмоль, 1 экв) в ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 472,60 экв) перемешивали при 70°C в течение 8 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, Rf=0,01) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-((2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (48 мг, неочищенный, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6

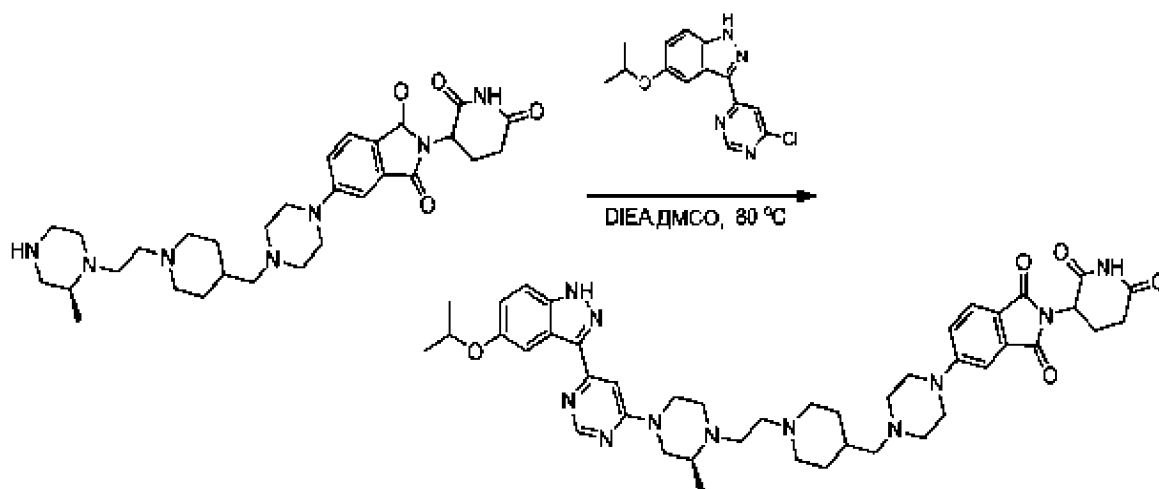


2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-((2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион (48 мг, 70,62 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол (21,24 мг, 70,62 мкмоль, 1 экв) растворяли в ДМСО (5 мл), затем к реакции добавляли DIEA (91,27 мг, 706,16 мкмоль, 123,00 мкл, 10 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 23%-53%, 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-((2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-

ил]пиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (8,4 мг, 9,78 мкмоль, выход 13,85%, чистота 96,64%) в виде желтого твердого вещества.

[00241] Пример синтеза типового Соединения 30

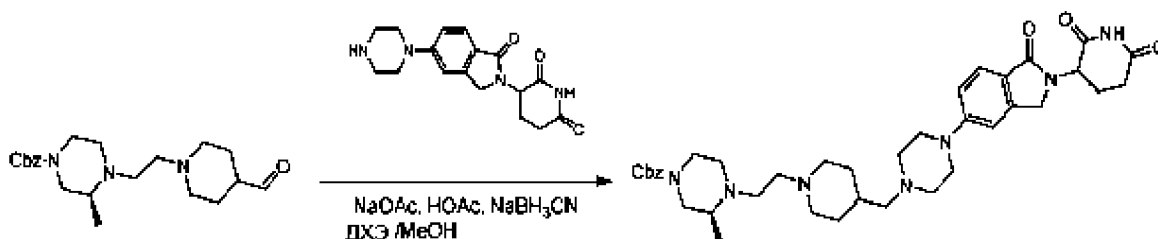
Стадия 1



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил] метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 176,77 мкмоль, 1 экв.) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1H-индазол (51,04 мг, 176,77 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли DIEA (228,46 мг, 1,77 ммоль, 307,90 мкл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 12%-42%, 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (32,1 мг, 39,00 мкмоль, выход 22,06%, чистота 99,38%) в виде желтого твердого вещества.

[00242] Пример синтеза типового Соединения 31

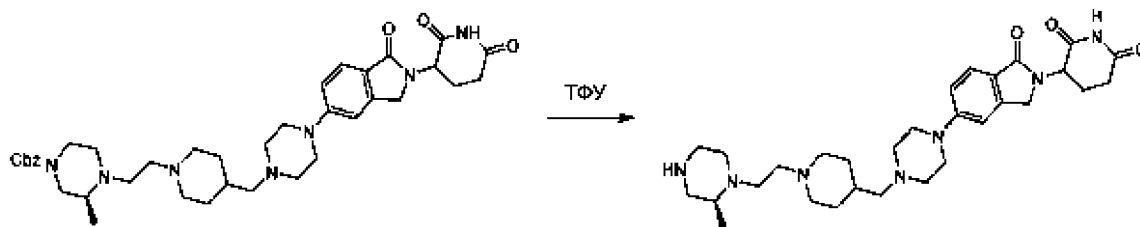
Стадия 1



К раствору 3-(1-оксо-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

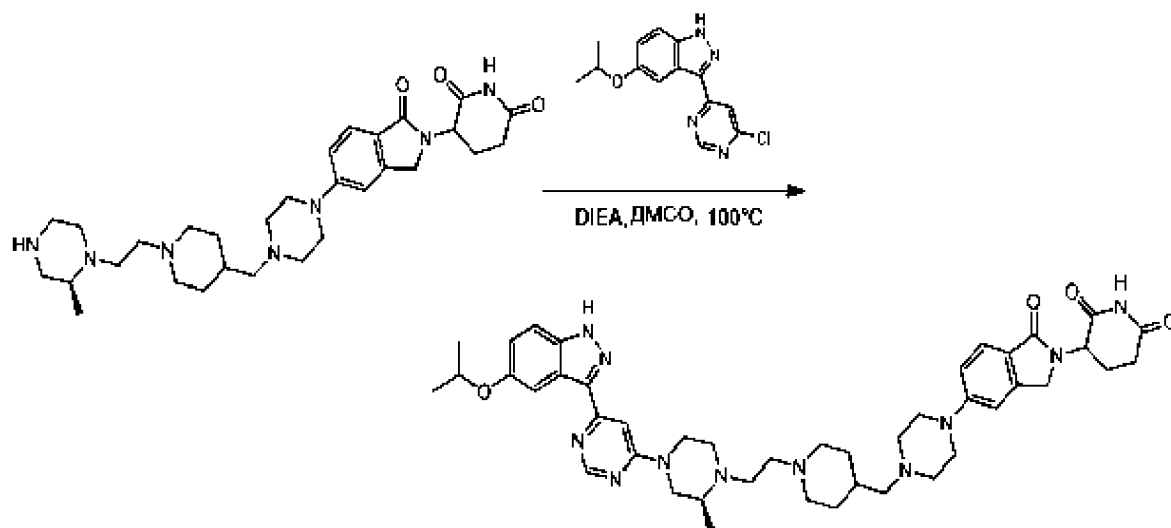
(118,69 мг, 361,46 мкмоль, 1,5 экв) и NaOAc (59,30 мг, 722,91 мкмоль, 3 экв) в ДХЭ (8 мл) и MeOH (2 мл), добавляли HOAc (14,47 мг, 240,97 мкмоль, 13,78 мкл, 1 экв) и бензил (3S)-4-[2-(4-формил-1-пиперидил)этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (90 мг, 240,97 мкмоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH₃CN (30,29 мг, 481,94 мкмоль, 2,00 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (хлорметан:метанол=7:1, R_f=0,1) с получением бензил (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 85,32 мкмоль, выход 35,41%, чистота 83,6%) в виде бесцветной смолы.

Стадия 2



Смесь бензил (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 102,06 мкмоль, 1 экв) и ТФУ (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (110 мг, неочищенный, ТФУ) в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт использовали напрямую.

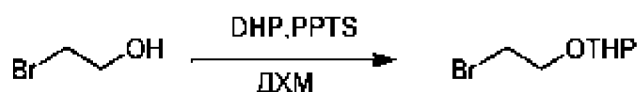
Стадия 3



К раствору 3-[5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (103,76 мг, 155,85 мкмоль, 1,5 экв, ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1H-индазола (30 мг, 103,90 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (3 мл) добавляли DIEA (94,00 мг, 727,32 мкмоль, 126,69 мкл, 7 экв). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 часов с получением коричневого раствора. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 5%-35%; 9 мин) с получением 3-[5-[4-[[1-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (9,1 мг, 11,32 мкмоль, выход 10,89%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

[00243] Пример синтеза типового Соединения 32

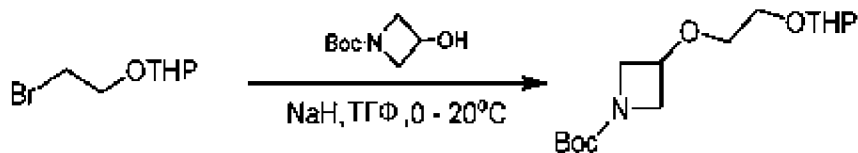
Стадия 1



К смеси 2-бромэтанола (9 г, 72,02 ммоль, 5,11 мл, 1 экв) и DHP (9,09 г, 108,03 ммоль, 9,88 мл, 1,5 экв) в ДХМ (100 мл) добавляли PPTS (1,81 г, 7,20 ммоль, 0,1 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0,77) показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (50 мл) и перемешивали 10 минут. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток

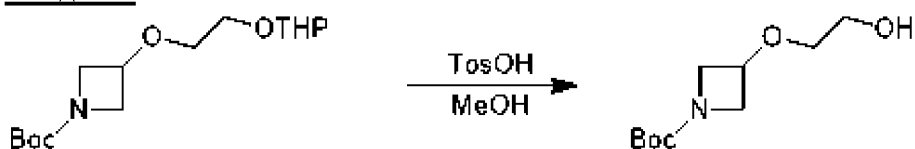
очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 0-10% (10 мл) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокс)азетидин-1-карбоксилата (12 г, 57,39 ммоль, выход 79,69%) в виде желтого масла.

Стадия 2



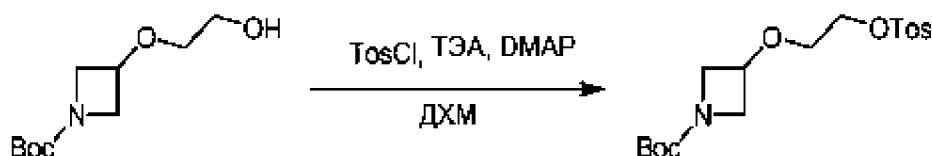
К смеси NaH (2,31 г, 57,73 ммоль, чистота 60%, 2 экв) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (5 г, 28,87 ммоль, 1 экв) в ДМФА (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часов, а затем к реакционной смеси при 0°C добавляли 2-(2-бромэтокс)тетрагидропиран (6,64 г, 31,75 ммоль, 4,81 мл, 1,1 экв) в ДМФА (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, с получением коричневой смеси. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f=0,56) показала наличие нового пятна. Остаток выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (45 г, 30 мл/мин, 0-50% (15 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокс)азетидин-1-карбоксилата (6,6 г, 21,90 ммоль, выход 75,86%) в виде желтого масла.

Стадия 3



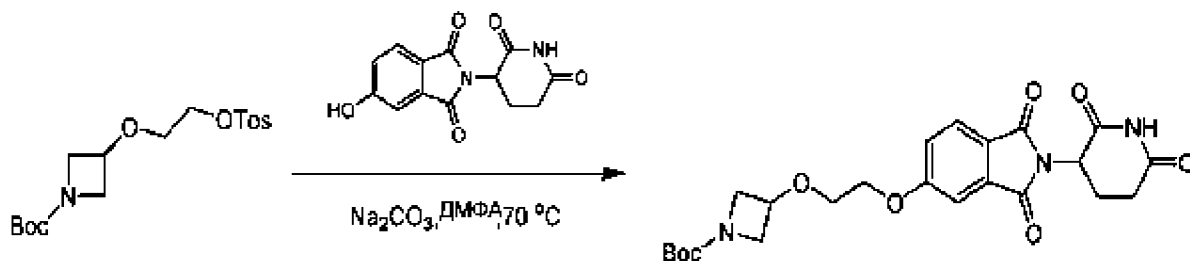
К смеси трет-бутил-3-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтокс)азетидин-1-карбоксилата (6 г, 19,91 ммоль, 1 экв) в MeOH (60 мл) добавляли TsOH (3,43 г, 19,91 ммоль, 1 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=2: 3, R_f= 0,30) показала, что реакция завершена. H₂O (30 мл) добавляли в реакционную смесь и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенные экстракты промывали насыщ. NaHCO₃ (30 мл * 2, водн.), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 30 мл/мин, 0-100% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокс)азетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,90 ммоль, выход 34,68%) в виде желтого масла.

Стадия 4

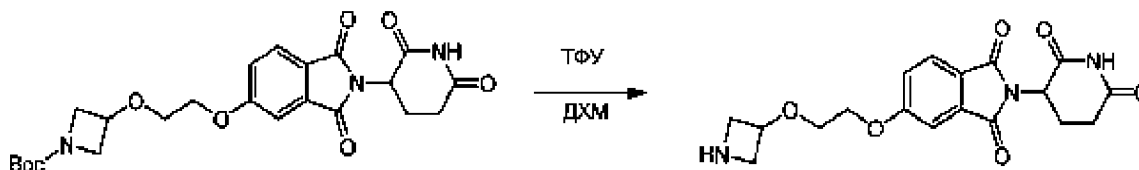


К смеси трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокс)азетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,90 ммоль, 1 экв), ТЭА ТЕА (1,75 г, 17,26 ммоль, 2,40 мл, 2,5 экв) и DMAP (253,04 мг, 2,07 ммоль, 0,3 экв) в ДХМ (15 мл) добавляли TosCl (1,97 г, 10,36 ммоль, 1,5 экв) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением коричневой смеси. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1: 1, Rf= 0,56) показала, что реакция завершена. Большую часть ДХМ удаляли при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяют в EtOAc (30 мл) и полученную смесь промывали водой (10 мл * 2), насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл * 2, водн.), рассолом (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20 г, 0-15% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 15% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-[2- (п-толилсульфонилокси)этокс]азетидин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,19 ммоль, выход 89,69%) в виде желтого масла.

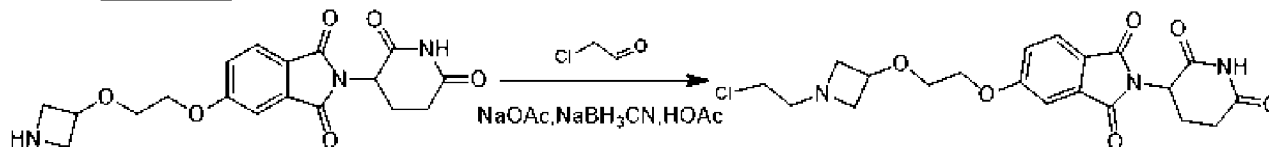
Стадия 5



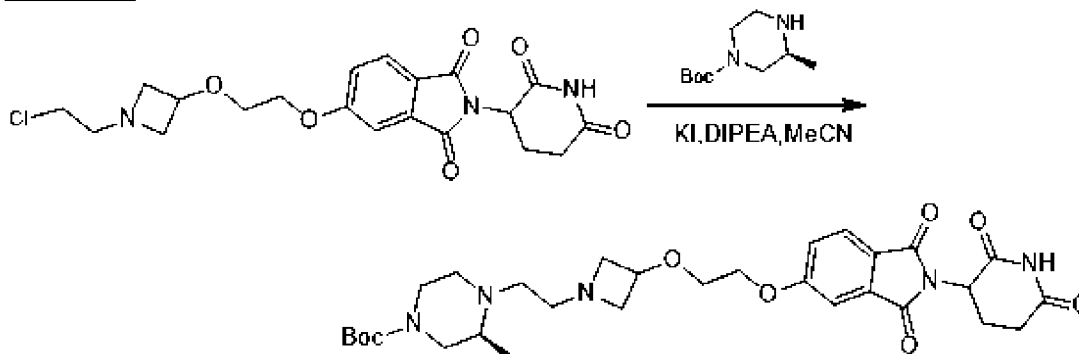
К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (1,55 г, 5,65 ммоль, 1 экв) в ДМФА (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,20 г, 11,31 ммоль, 2 экв) и трет-бутил 3-[2-(п-толилсульфонилокси)этокс]азетидин-1-карбоксилат (2,1 г, 5,65 ммоль, 1 экв). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, с получением желтой смеси. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили в водн. HCl (100 мл, 2%, объем/объем) при 0°C, и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенные экстракты промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=10:1, Rf=0,31, 80 г, 0-50% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире, 50% (60 мин) этилацетата в петролейном эфире. петролейный эфир) с получением трет-бутил 3-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокс]азетидин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,80 ммоль, выход 67,24%) в виде белой смолы.

Стадия 6

К смеси трет-бутил 3-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиэтокси]азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,53 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (866,94 мг, 7,60 ммоль, 562,95 мкл, 3 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. ТСХ показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[2-(азетидин-3-илокси)этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (2 г, неочищенный) в виде бесцветной смолы.

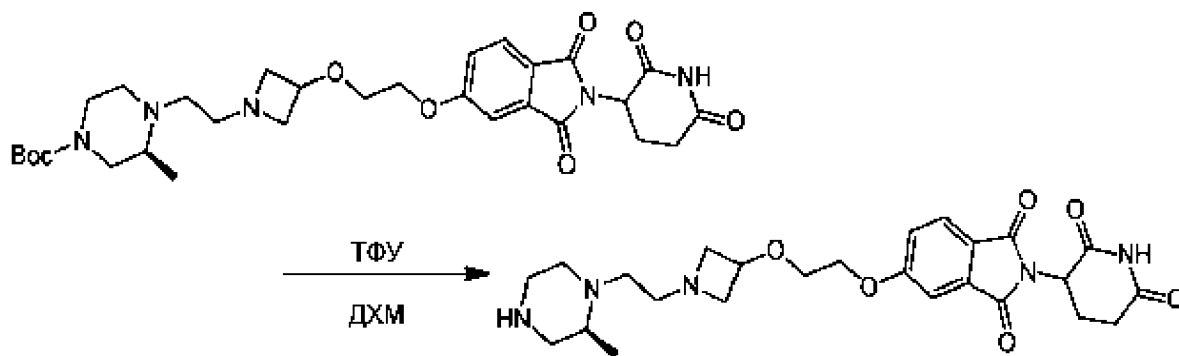
Стадия 7

К раствору 5-[2-(азетидин-3-илокси)этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (2 г, 5,36 ммоль, 1 экв) и 2-хлорацетальдегида (3,15 г, 16,07 ммоль, 2,58 мл, 3 экв) в ДХЭ (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaOAc (2,20 г, 26,78 ммоль, 5 экв) и NaBH₃CN (1,01 г, 16,07 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем к раствору добавляли HOAc (321,67 мг, 5,36 ммоль, 306,36 мкл, 1 экв) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f=0,29) показала наличие нового пятна. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20 г, 30 мл/мин, 0-5% (10 мин) MeOH в ДХМ, 5% (10 мин) MeOH в ДХМ) с получением 5-[2-[1-(2-хлорэтил)азетидин-3-ил]оксиэтокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (700 мг, 1,61 ммоль, выход 29,98%) в виде желтой смолы.

Стадия 8

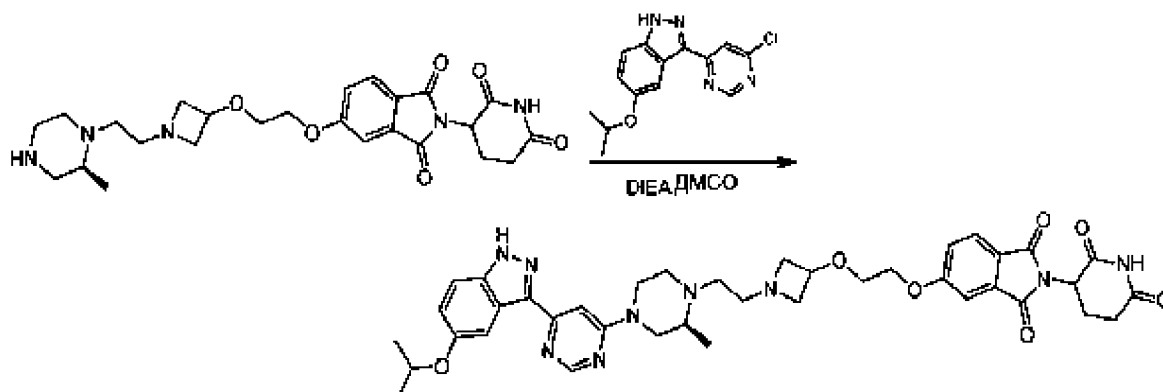
К смеси трет-бутил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (229,75 мг, 1,15 ммоль, 2 экв) и 5-[2-[1-(2-хлорэтил)азетидин-3-ил]оксиэтокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 573,58 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли KI (476,07 мг, 2,87 ммоль, 5 экв) и DIPEA (370,65 мг, 2,87 ммоль, 499,53 мкл, 5 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (3S)-4-[2-[3-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]азетидин-1-ил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 333,51 мкмоль, выход 58,15%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 9



К смеси трет-бутил (3S)-4-[2-[3-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтокси]азетидин-1-ил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 333,51 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (114,09 мг, 1,00 ммоль, 74,08 мкл, 3 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[1-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]азетидин-3-ил]оксиэтокси]изоиндолин-1,3-диона (130 мг, 166,55 мкмоль, выход 49,94%, чистота 64%) в виде бесцветной смолы.

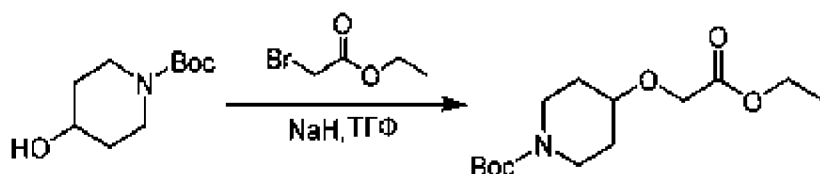
Стадия 10.



3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-2H-индазол (60,11 мг, 208,18 мкмоль, 0,8 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[1-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]азетидин-3-ил]оксиэтокси]изоиндолин-1,3-дион (130 мг, 260,23 мкмоль, 1 экв) растворяли в ДМСО (5 мл), затем добавляли DIPEA (100,90 мг, 780,69 мкмоль, 135,98 мкл, 3 экв) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часа, с получением желтого раствора. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм*10 мкм; условия: вода (0,2% FA)-ACN; начало В: 20; конец В: 40; скорость потока: 25 мл/мин; Время градиента: 20 мин; время выдержки 100% В: 4 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[1-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил]азетидин-3-ил]оксиэтокси]изоиндолин-1,3-диона (26,3 мг, 34,98 мкмоль, выход 13,44%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

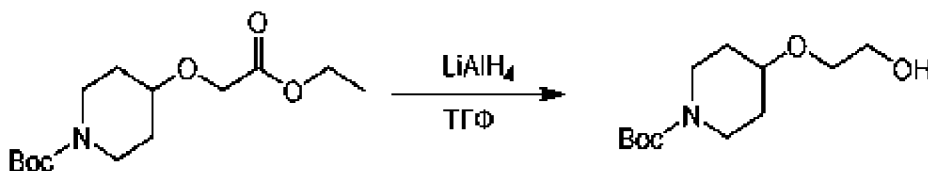
[00244] Пример синтеза типового Соединения 33

Стадия 1



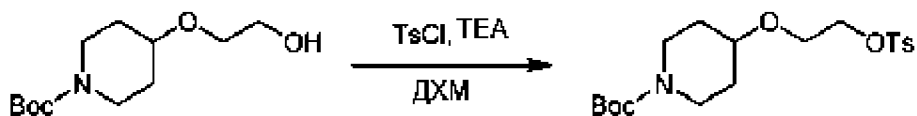
К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,94 ммоль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (516,69 мг, 12,92 ммоль, чистота 60% в масле, 1,3 экв) порциями в атмосфере азота при 0 °C. После прекращения выделения газообразного водорода по каплям добавляли этил-2-бромацетат (3,32 г, 19,87 ммоль, 2,20 мл, 2 экв). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, два новых пятна. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,78 ммоль, выход 28,02%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2



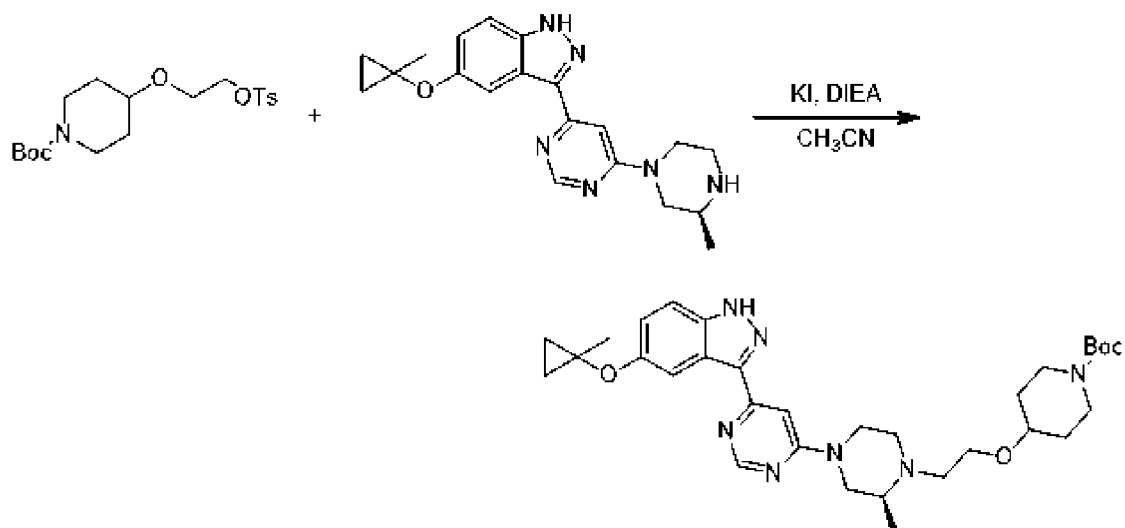
К раствору трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,78 ммоль, 1 экв) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH_4 (158,50 мг, 4,18 ммоль, 1,5 экв) при 0°C . После добавления реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,5 мл), затем 15% водного раствора NaOH (0,5 мл) и воды (1,5 мл). Твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(2-гидроксиэтоксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,63 ммоль, выход 58,57%) в виде бесцветное масло.

Стадия 3



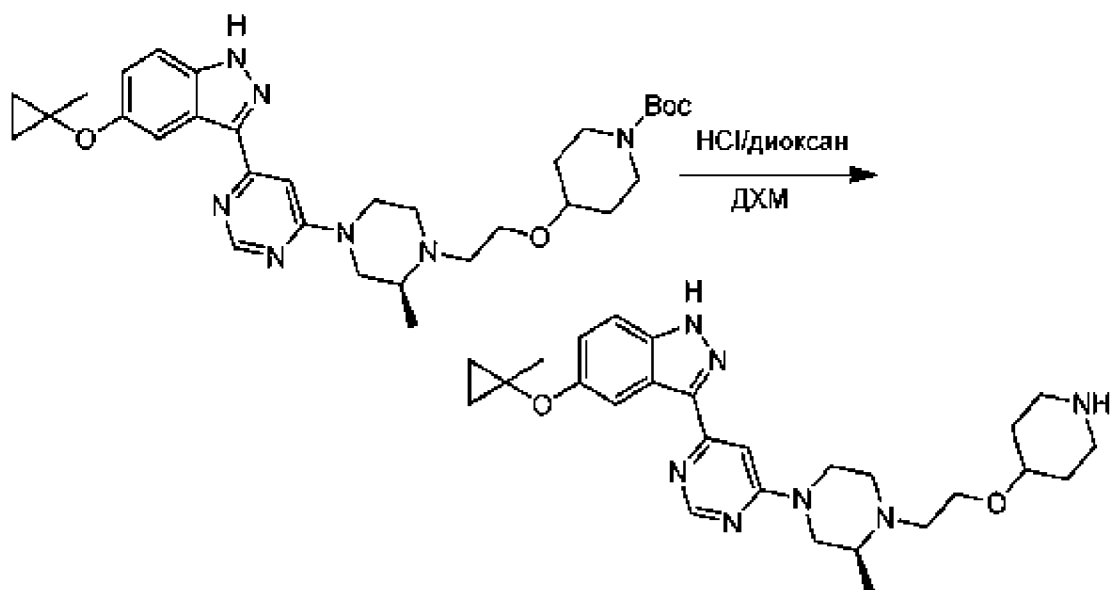
К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтоксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,63 ммоль, 1 экв) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (621,72 мг, 3,26 ммоль, 2 экв) и ТЕА (329,99 мг, 3,26 ммоль, 453,91 мкл, 2 экв) при 20°C . После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала основные два пятна. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (490 мг, 1,23 ммоль, выход 75,22%, чистота 100%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4.



К раствору трет-бутил 4-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (131,54 мг, 329,27 мкмоль, 1 экв.) и 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (120 мг, 329,27 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (3 мл) добавляли KI (273,30 мг, 1,65 ммоль, 5 экв.) и DIEA (127,67 мг, 987,81 мкмоль, 172,06 мкл, 3 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 204,31 мкмоль, выход 62,05%, чистота 93%) в виде желтой смолы.

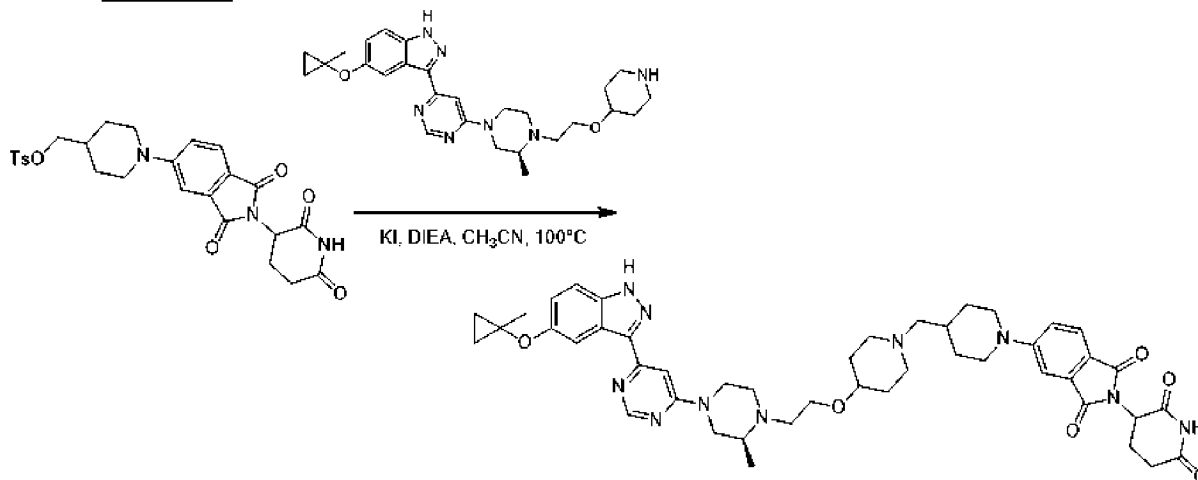
Стадия 5



К раствору трет-бутил 4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-

индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 219,69 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 549,23 мкл, 10 экв.) при 20°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-[2-(4-пиперидилокси)этил]пиперазин-1-ил] пиримидин-4-ил]-1H-индазола (108 мг, 206,50 мкмоль, выход 94,00%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали напрямую.

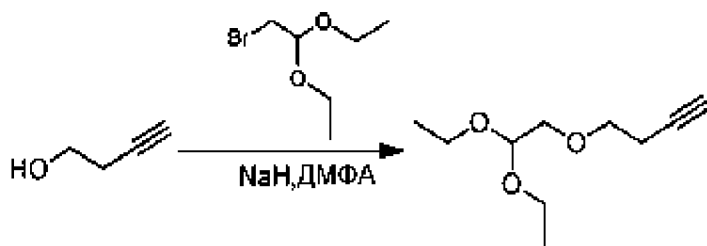
Стадия 6



К раствору 5-(1-метилциклопропокси)-3-[6-[(3S)-3-метил-4-[2-(4-пиперидилокси)этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (105,23 мг, 214,05 мкмоль, 1,25 экв) и [1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил] метил-4-метилбензолсульфоната (90 мг, 171,24 мкмоль, 1 экв) в CH₃CN (5 мл), добавляли KI (142,13 мг, 856,21 мкмоль, 5 экв) и DIEA (177,05 мг, 1,37 ммоль, 238,62 мкл, 8 экв). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 5%-35%, 8 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диола (12,5 мг, 14,50 мкмоль, выход 8,47%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

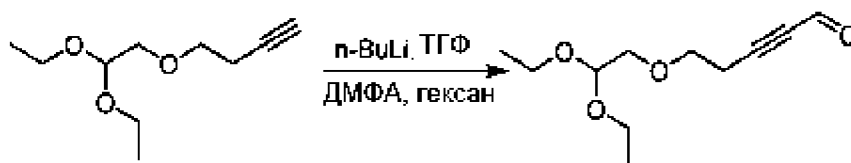
[00245] Пример синтеза типового Соединения 34

Стадия 1

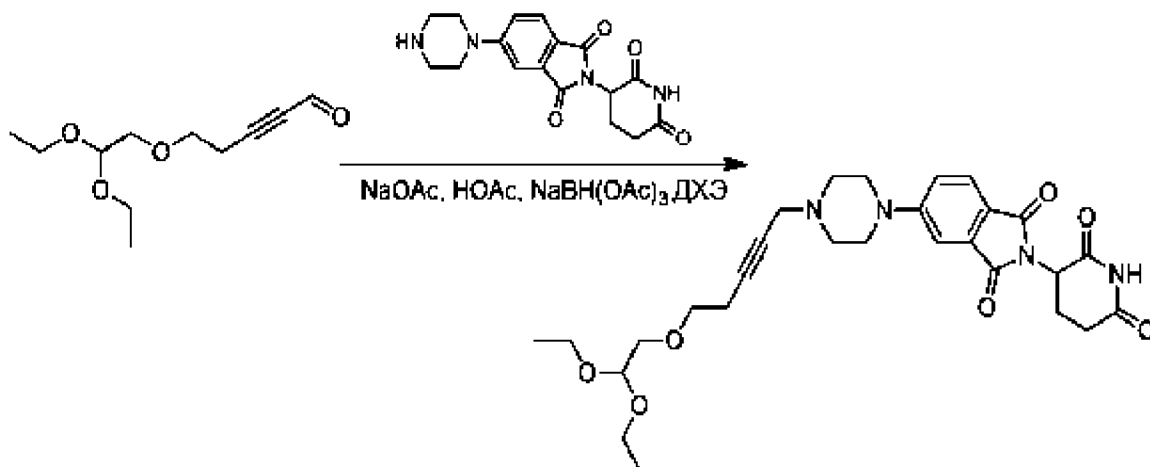


бут-3-ин-1-ол (1 г, 14,27 ммоль, 1,08 мл, 1 экв) и 2-бром-1,1-диэтоксигетан (2,81 г, 14,27 ммоль, 2,15 мл, 1 экв) растворяли в сухом ДМФА (10 мл), а затем небольшими порциями добавляли NaH (684,77 мг, 17,12 ммоль, чистота 60%, 1,2 экв) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часа. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, Rf= 0,2) показала новое пятно в реакции. Реакционную смесь гасили водным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(2,2-диэтоксигетокси)бут-1-ина (600 мг, 3,22 ммоль, выход 22,58%) в виде бесцветного масла.

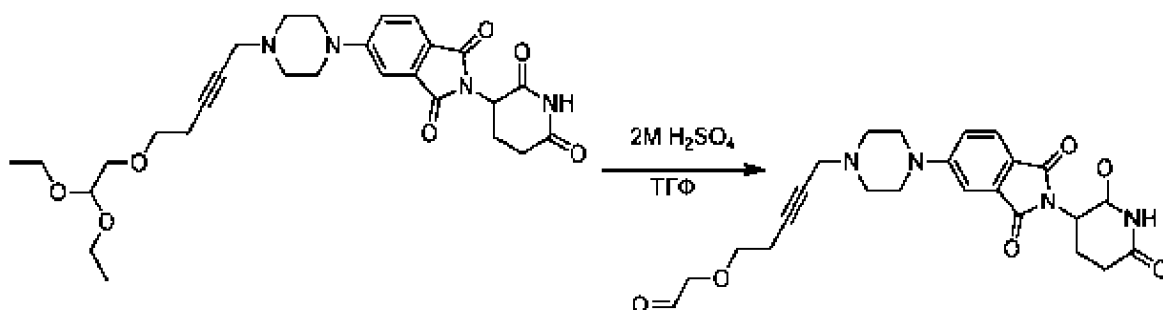
Стадия 2



В высушенную пламенем трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную переходником для ввода аргона, перегородкой и мешалкой, добавляли 4-(2,2-диэтоксигетокси)бут-1-ин (600 мг, 3,22 ммоль, 1 экв) и ТГФ (10 мл) через шприц. Раствор охлаждали до -78°C (температура бани) в бане с сухим льдом/ацетоном и через шприц добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 1,55 мл, 1,2 экв), при этом реакционная смесь приобретала коричневый цвет. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и через шприц добавляли по каплям ДМФА (470,95 мг, 6,44 ммоль, 495,73 мкл, 2 экв), что приводило к обесцвечиванию реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=2:1, Rf=0,1) показала новое пятно. Реакционную смесь добавляли к холодному раствору этилацетата (10 мл) и 10-процентного KН₂РO₄ (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой отделяли, а органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали под действием силы тяжести и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2,2-диэтоксигетокси)пент-2-иналя (350 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3

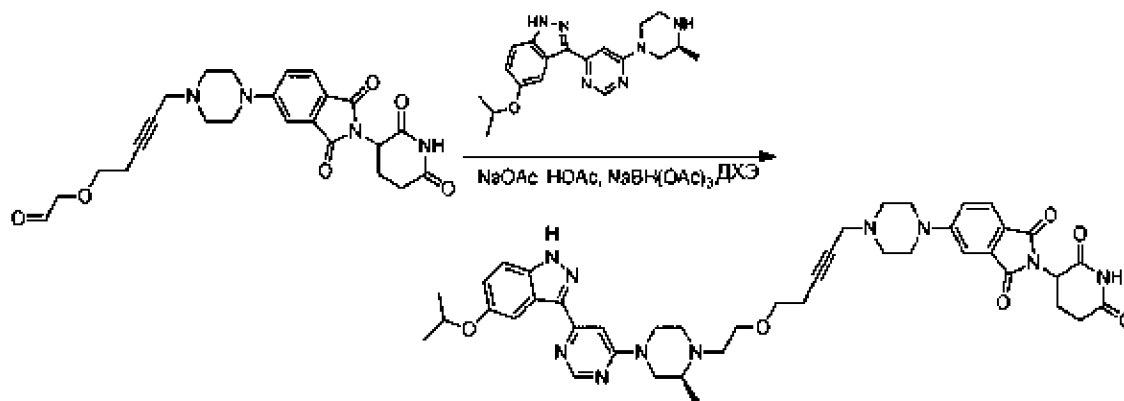
К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 219,12 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 5-(2,2-диэтоксietокси)пент-2-иналя (93,90 мг, 438,24 мкмоль, 2 экв.) в ДХЭ (5 мл) и MeOH (1 мл). Добавляли NaOAc (53,92 мг, 657,36 мкмоль, 3 экв.) и HOAc (2,63 мг, 43,82 мкмоль, 2,51 мкл, 0,2 экв.) Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем добавляли NaBH₃CN (41,31 мг, 657,36 мкмоль, 3 экв.) и раствор перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,37) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*5). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (10% метанол в дихлорметане) с получением 5-[4-[5-(2,2-диэтоксietокси)пент-2-инил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (120 мг, 188,68 мкмоль, выход 86,11%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору 5-[4-[5-(2,2-диэтоксietокси)пент-2-инил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3 -диона (95 мг, 175,73 мкмоль, 1 экв) в ТГФ (2 мл)

добавляли H_2SO_4 (2 М, 2 мл, 86,50 экв). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,37$) показала израсходование исходного материала. Реакционную смесь выливали в H_2O (2 мл) и подщелачивали водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=8$. Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл*5), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением 2-[5-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пент-3-инокси]ацетальдегида (80 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

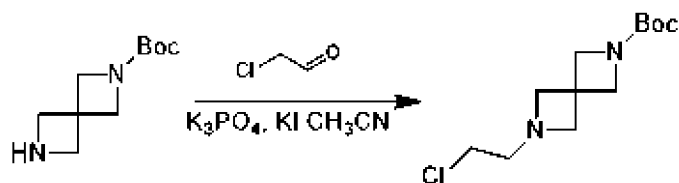
Стадия 5



К раствору 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (100 мг, 283,74 мкмоль, 1 экв) и 2-[5-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пент-3-инокси]ацетальдегида (80,00 мг, 171,50 мкмоль, 6,04е-1 экв) в ДХЭ (5 мл) и MeOH (2 мл), добавляли NaOAc (69,83 мг, 851,23 мкмоль, 3 экв) и HOAc (3,41 мг, 56,75 мкмоль, 3,25 мкл, 0,2 экв). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Затем к раствору добавляли NaBH_3CN (53,49 мг, 851,23 ммоль, 3 экв) и реакцию перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,37$) показала отсутствие в реакции исходного вещества. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*5). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 8%-38%, 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[5-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этокси]пент-2-инил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диола (19,4 мг, 23,60 мкмоль, выход 8,32%, чистота 97,68%) в виде твердого вещества желтого цвета. .

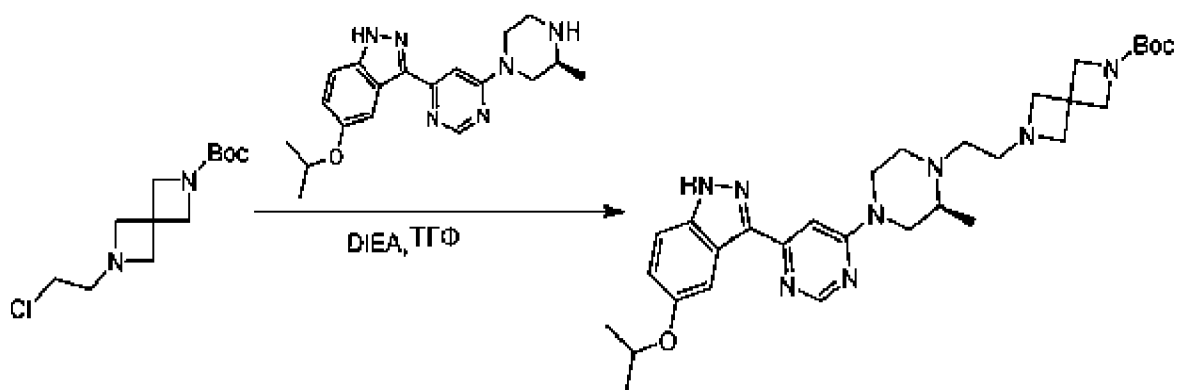
[00246] Пример синтеза типового Соединения 35

Стадия 1

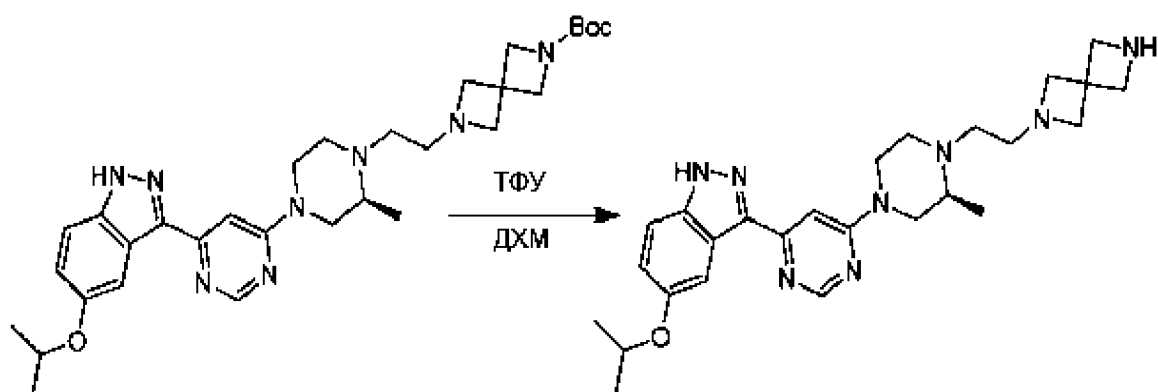


К раствору трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (200 мг, 1,01 ммоль, 1 экв) и 2-хлорацетальдегида (593,89 мг, 3,03 ммоль, 486,80 мкл, 3 экв) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли NaOAc (165,51 мг, 2,02 ммоль, 2 экв) и HOAc (6,06 мг, 100,88 мкмоль, 5,77 мкл, 0,1 экв). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (190,18 мг, 3,03 ммоль, 3 экв) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1: 1, R_f= 0.5) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 6-(2-хлорэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (165 мг, 632,77 мкмоль, выход 62,73%) в виде бесцветного масла.

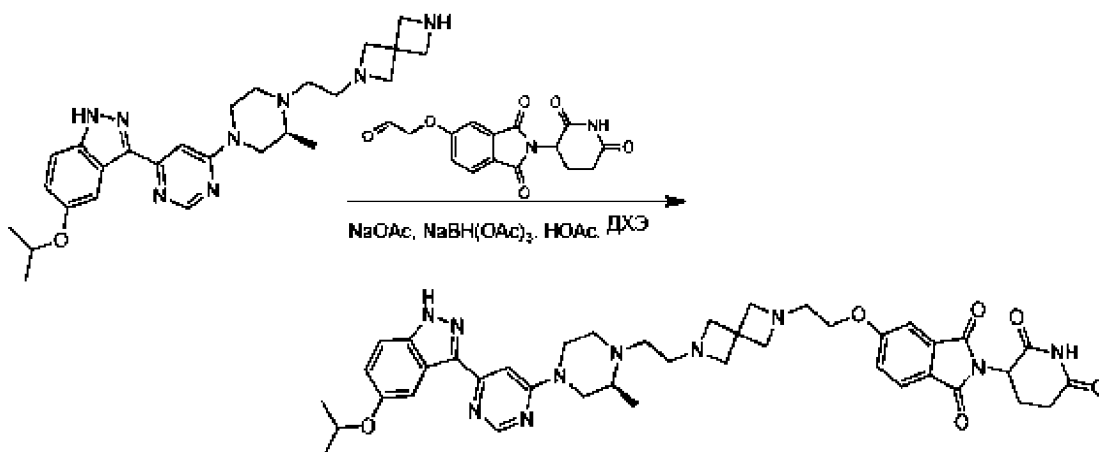
Стадия 2



Трет-бутил 6-(2-хлорэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (81,39 мг, 312,12 мкмоль, 1 экв) и 5-изопропокси-3-[6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазол (110 мг, 312,12 мкмоль, 1 экв) растворяли в сухом CH₃CN (10 мл), затем KI (777,17 мг, 4,68 ммоль, 15 экв) и DIEA (605,07 мг, 4,68 ммоль, 815,46 мкл, 15 экв) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органическую фазу промывали соевым раствором (15 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (10% метанол в дихлорметане, R_f=0,2) с получением трет-бутил 6-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (124 мг, 154,80 мкмоль, выход 49,60%) в виде белого твердого вещества. .

Стадия 3

Трет-бутил 6-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этил] -2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (124 мг, 215,00 мкмоль, 1 экв) растворяли в ДХМ (3 мл) и ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 125,63 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ТСХ (Дихлорметан: Метанол=10:1, R_f=0,01) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,6-дiazаспиро[3.3] гептан-2-ил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (126 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

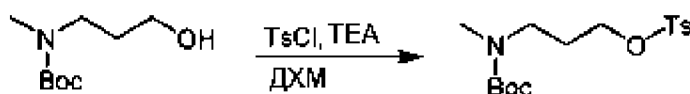
Стадия 4.

К раствору 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиацетальдегида (67,47 мг, 213,33 мкмоль, 1 экв) и 3-[6- [(3S)-4-[2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H -индазола (126 мг, 213,33 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в ДХЭ (5 мл) и MeOH (1 мл), добавляли NaOAc (52,50 мг, 639,99 мкмоль, 3 экв) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли HOAc (1,28 мг, 21,33 мкмоль, 1,22 мкл, 0,1 экв) и перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (53,62

мг, 853,31 мкмоль, 4 экв) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл*3), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 5%-35%, 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-[6-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]этокси]изоиндолин-1,3-диона (14,7 мг, 17,35 мкмоль, выход 8,13%, чистота 97,1%, FA) в виде желтого твердого вещества.

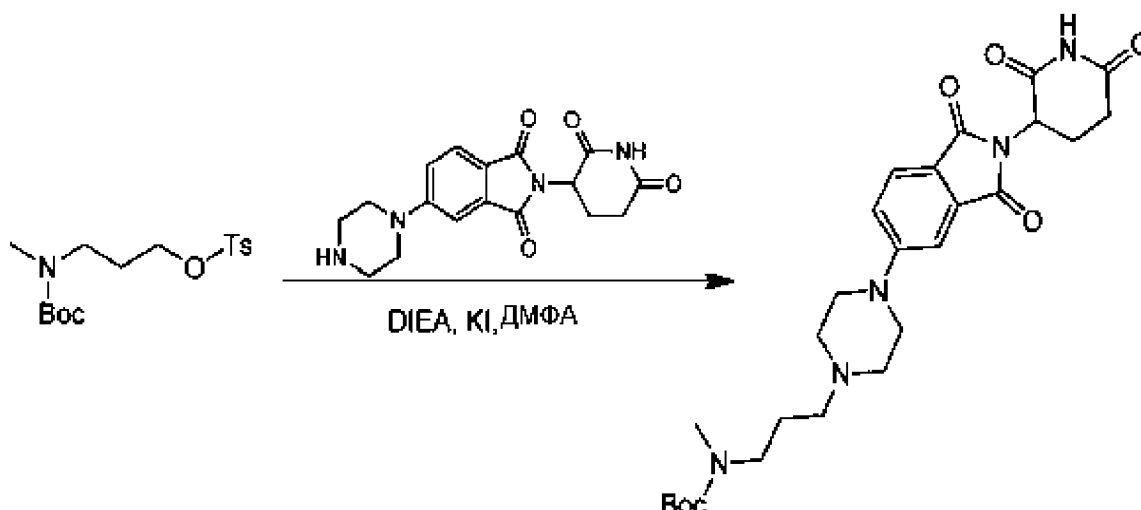
[00247] Пример синтеза типового Соединения 36

Стадия 1



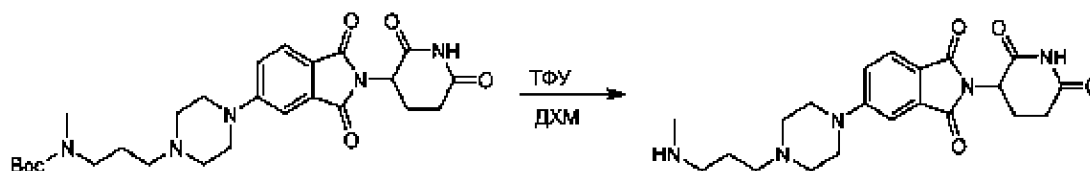
К смеси трет-бутил N-(3-гидроксипропил)-N-метилкарбамата (500 мг, 2,64 ммоль, 1 экв), DMAP (322,77 мг, 2,64 ммоль, 1 экв) и Et₃N (267,34 мг, 2,64 ммоль, 367,73 мкл, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (503,69 мг, 2,64 ммоль, 1 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, с получением белой суспензии. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, силикагель 100-200 меш, 0-20% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 20% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропил-4-метилбензолсульфоната (670 мг, 1,95 ммоль, выход 73,84%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2



К смеси 3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропил 4-метилбензолсульфоната (670 мг, 1,95 ммоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-дион (890,32 мг, 2,60 ммоль, 1,33 экв) в MeCN (5 мл), добавляли KI (1,62 г, 9,75 ммоль, 5 экв) и DIPEA (1,26 г, 9,75 ммоль, 1,70 мл, 5 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 40 г, силикагель 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пропил]-N-метилкарбамата (1 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

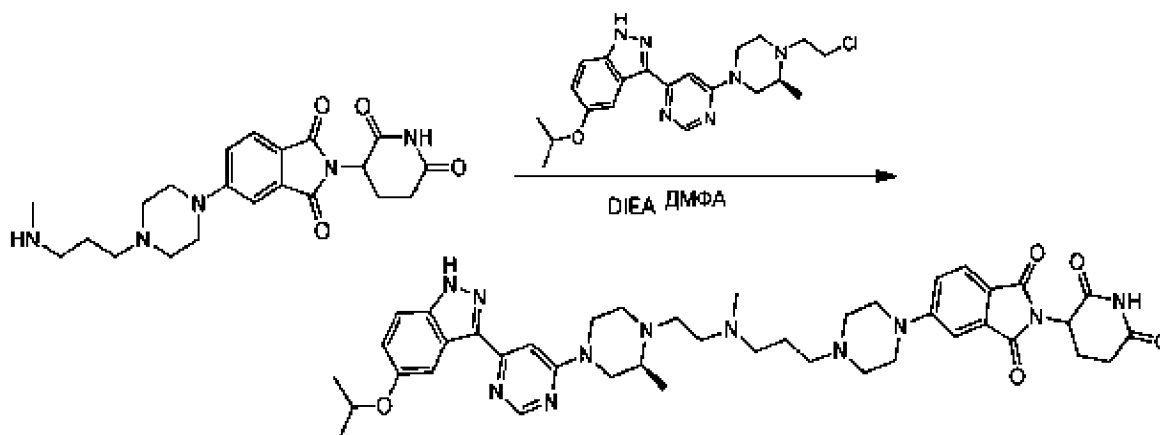
Стадия 3



К смеси трет-бутил N-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пропил]-N-метилкарбамата (1 г, 1,95 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (222,01 мг, 1,95 ммоль, 144,16 мкл, 1 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Остаток выливали в NaHCO₃ (pH=7-8). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 5%-35%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-(метиламино)пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 604,64 мкмоль, выход 31,05%) в виде желтой смолы.

Стадия 4.



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[1-[3-(метиламино)пропил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 242,44 мкмоль, 1,13 экв) и 3-[6-[(3S)-4-(2-хлорэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (89 мг, 214,49 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли DIPEA (83,17 мг, 643,48 мкмоль, 112,08 мкл, 3 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часа, с получением желтой суспензии. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; условие: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 17%-47%; 9 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]этилметиламино]пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (13,6 мг, 17,17 мкмоль, выход 8,01%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

[00248] Пример синтеза типового Соединения 37

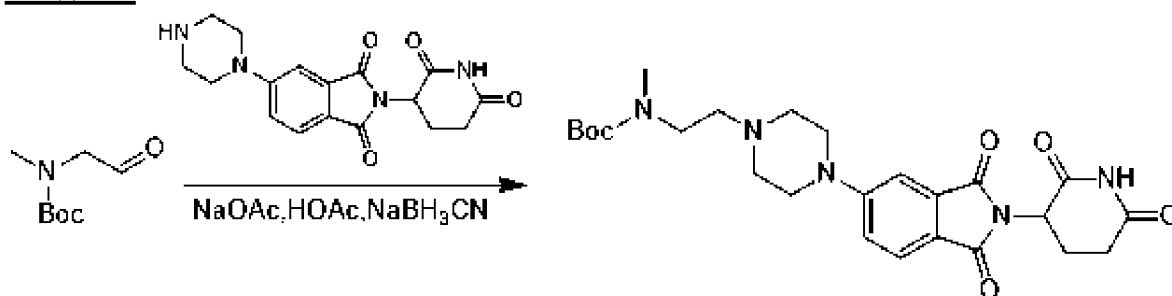
Стадия 1



К смеси трет-бутил N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (200 мг, 1,14 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ДМФА (968,22 мг, 2,28 ммоль, 706,73 мкл, 2 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часа, с

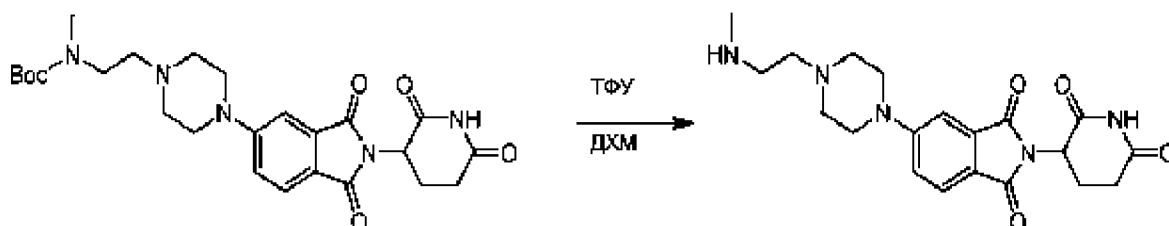
получением белой суспензии. ТСХ (этилацетат: петролейный эфир=10:1) показала, что исходный материал полностью израсходован. Остаток выливали в NaHCO_3 , чтобы довести pH до 7-8, и добавляли Na_2SO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, силикагель 100-200 меш, 0-20% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 20% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамата (150 мг, 866,01 мкмоль, выход 75,87%) в виде бесцветного масла

Стадия 2



К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (180 мг, 394,42 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в MeOH (5 мл) добавляли NaOAc (97,07 мг, 1,18 ммоль, 3 экв) в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат (68,32 мг, 394,42 мкмоль, 1 экв) и HOAc (18,95 мг, 394,42 мкмоль, 1,19 мл, 1 экв), раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем добавляли NaBH_3CN (74,36 мг, 1,18 ммоль, 3 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, с получением желтой суспензии. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 12 г, 40 мл/мин, 0-6% (5 мин) этилацетата в MeOH) с получением трет-бутил N-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этил]-N-метилкарбамата (180 мг, 360,32 мкмоль, выход 91,36%) в виде желтой смолы.

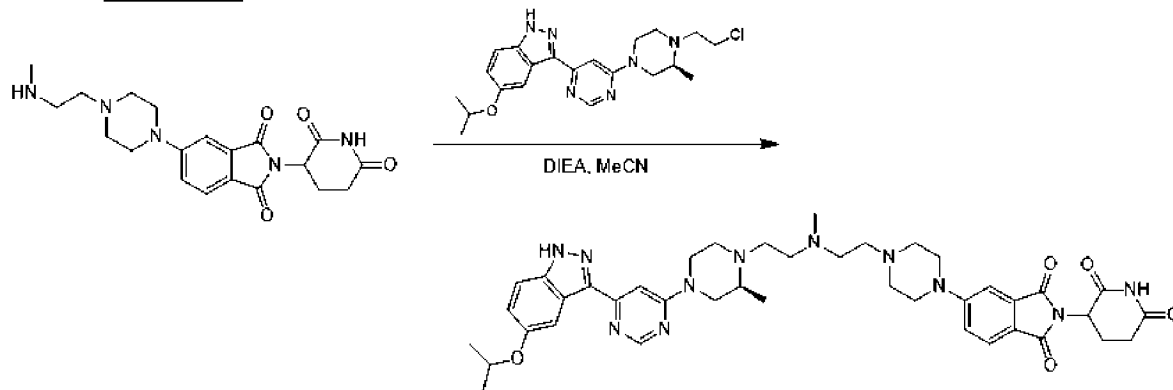
Стадия 3



К смеси трет-бутил N-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-

ил]пиперазин-1-ил]этил]-N-метилкарбамата (180 мг, 360,32 мкмоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (123,25 мг, 1,08 ммоль, 80,03 мкл, 3 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут с получением желтого раствора. Раствор концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[2-(метиламино)этил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (200 мг, неочищенный, ТФК) в виде желтой смолы.

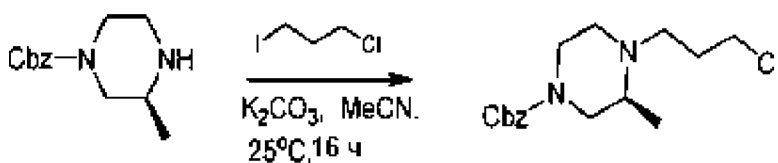
Стадия 4.



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[1-[2-(метиламино)этил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (144,04 мг, 361,51 мкмоль, 1 экв) и 3-[6-[(3S)-4-(2-хлорэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (165,00 мг, 397,66 мкмоль, 1,1 экв) в CH₃CN (5 мл) добавляли DIPEA (140,16 мг, 1,08 ммоль, 188,90 мкл, 3 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часа, с получением желтой суспензии. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 10%-40%, 9 мин) с получением неочищенного продукта (16 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f=0,51) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этил-метил-амино]этил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (10,4 мг, 13,18 мкмоль, выход 3,65%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[00249] Пример синтеза типового Соединения 38

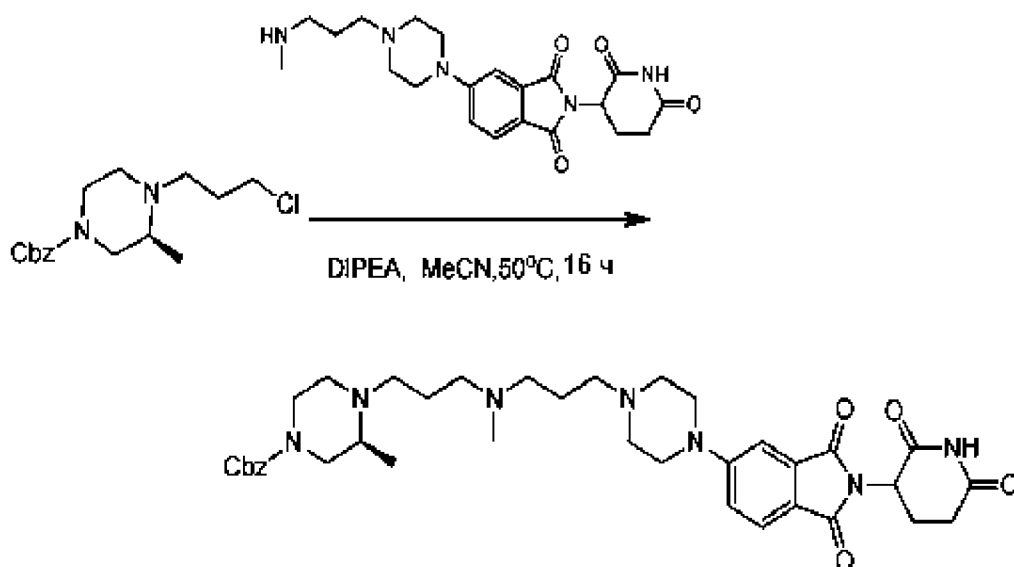
Стадия 1



К смеси бензил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв) и

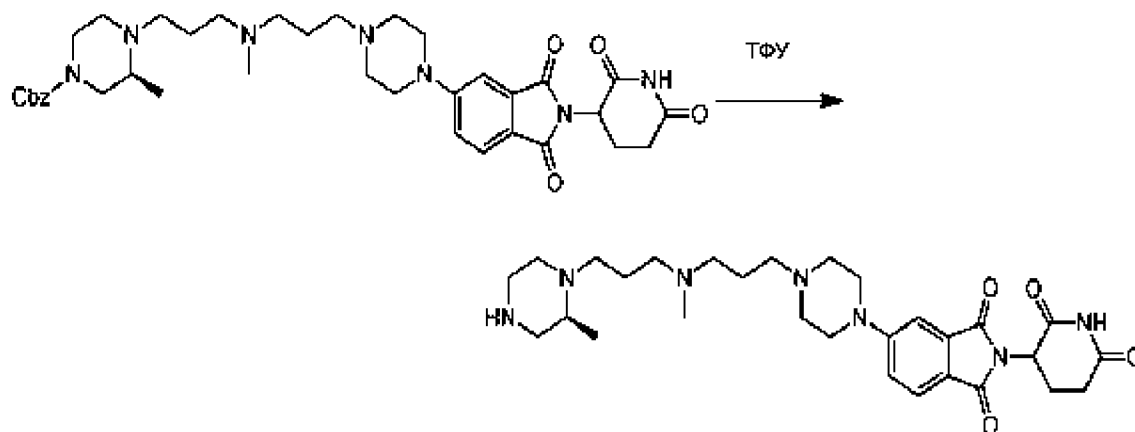
1-хлор-3-иодпропана (1,31 г, 6,40 ммоль, 688,87 мкл, 3 экв) в MeCN (3 мл) добавляли K₂CO₃ (589,90 мг, 4,27 ммоль, 2 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 30 мл/мин, силикагель 100-200 меш, 0-14% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 14% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением бензил (3S)-4-(3-хлорпропил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 965,19 мкмоль, выход 45,23%) в виде желтой смолы.

Стадия 2



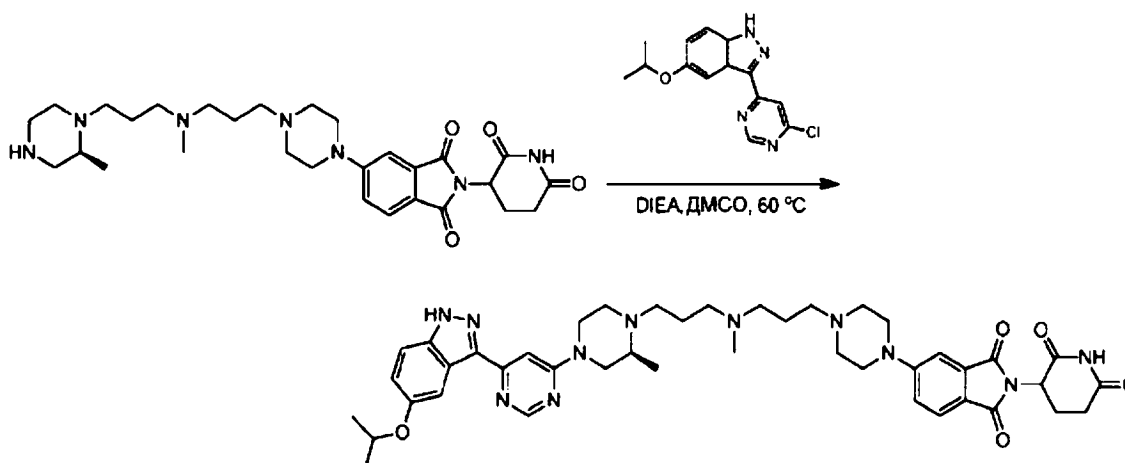
К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-(метиламино)пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (140,34 мг, 339,41 мкмоль, 1 экв) и бензил (3S)-4-(3-хлорпропил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (105,49 мг, 339,41 мкмоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) добавляли DIPEA (131,60 мг, 1,02 ммоль, 177,35 мкл, 3 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часа, с получением желтой суспензии. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, 0-100% ДХМ в MeOH) с получением бензил (3S)-4-[3-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пропилметиламино]пропил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3



К раствору бензил (3S)-4-[3-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил] пиперазин-1-ил]пропилметиламино]пропил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 290,77 мкмоль, 1 экв) в ТФУ (33,15 мг, 290,77 мкмоль, 21,53 мкл, 1 экв). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа, с получением желтого раствора. Реакционную смесь выливали в ДХМ (20 мл), концентрировали на ротонном испарителе с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-[метил-[3-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]пропил]амино]пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (200 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 4.



3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-2H-индазол (80,00 мг, 277,07 мкмоль, 1 экв) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-[метил-[3-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]пропил]амино]пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион (185,01 мг, 277,07 мкмоль, 1 экв, ТФУ) растворяли в ДМСО (5 мл), затем добавляли DIPEA (107,43 мг, 831,22 мкмоль, 144,78 мкл, 3 экв), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), сушили

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонок: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 0-30%; 7 мин;) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[3-[3-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]пропил-метил-амино]пропил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (41,8 мг, 51,03 мкмоль, выход 18,42%, чистота 98,4%) в виде желтого твердого вещества.

[00250] Пример синтеза типового Соединения 39

Стадия 1

К раствору трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 804,02 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 33,60 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,02$) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-хлорэтил)пиперазина (119 мг, неочищенный, ТФУ) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

Раствор 1-(2-хлорэтил)пиперазина (119 мг, 800,63 мкмоль, 1 экв.) и 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (295,73 мг, 800,63 мкмоль, 1 экв.) в НОАС (1 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 мин, затем добавляли боран:2-метилпиридин (171,27 мг, 1,60 ммоль, 2 экв.) Потом смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,3$) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 25% дихлорметана в метаноле) с получением 5-[4-[[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (390 мг, 769,12 мкмоль, выход 96,06%, чистота 99%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3

К смеси 1H-индазол-5-ола (10 г, 74,55 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли Cs_2CO_3 (36,44 г, 111,83 ммоль, 1,5 экв.) и 2-йодпропан (19,01 г, 111,83 ммоль, 1,18 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, с получением коричневой смеси. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и желаемое значение МС находилось в основном пике. ТСХ (петroleumный эфир: этилацетат=2:1, $U_F=254$ нм, пластина 1) показала новые пятна. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл), а затем к фильтрату добавляли 150 мл насыщенного раствора NH_4Cl (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл * 3), объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл * 3), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% (10 мин) этилацетата в petroleumном эфире, 20% (10 мин) этилацетата в petroleumном эфире) с получением 5-

изопропокси-1Н-индазола (7,6 г, 43,13 ммоль, выход 57,85%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4.

К смеси 5-изопропокси-1Н-индазола (7,6 г, 43,13 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (25,27 г, 129,39 ммоль, 27,44 мл, 3 экв.) и SEM-Cl (14,38 г, 86,26 ммоль, 15,27 мл, 2 экв.) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением оранжевой суспензии. ТСХ показала, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-3% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире, 3-10% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[(5-изопропоксииндазол-2-ил)метокси]этилтриметилсилана (11,5 г, 36,77 ммоль, выход 85,26%, чистота 98%) в виде желтого масла.

Стадия 5

К смеси 2-[(5-изопропоксииндазол-2-ил)метокси]этилтриметилсилана (11 г, 35,89 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 15,79 мл, 1,1 экв.) при -70°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при -20°C в течение 5 минут и по каплям добавляли раствор ZnCl₂ (2 М, 26,92 мл, 1,5 экв) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -40°C. Смесь 4,6-дихлорпиримидина (5,35 г, 35,89 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2,07 г, 1,79 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 минут и была добавлена в этот раствор. Холодную баню убрали и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч с получением желтого раствора. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3: 1, R_f= 0.83) и ЖХМС показали, что реакция завершена. Остаток выливали в воду (60 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100- 200 меш, 0-5% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире, 5% (60 минут) этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-индазол-2-ил]метокси]этилтриметилсилан (8,5 г, 20,29 ммоль, выход 56,52%) в виде желтого масла.

Стадия 6

К смеси 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропоксииндазол-2-ил]метокси]этилтриметилсилана (2 г, 4,77 ммоль, 1 экв.) трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,07 г, 5,73 ммоль, 1,2 экв.) в ДМСО (10 мл), добавляли Et₃N (1,45 г, 14,32 ммоль, 1,99 мл, 3 экв.) одной порцией и затем перемешивали при 100°C в течение 1 час. ТСХ показала, что исходный материал был полностью израсходован. Смесь охлаждали до 20 °C, остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2),

сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил 4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперазин-1-карбоксилат (2,4 г, 4,01 ммоль, выход 83,98%, чистота 95%) в виде желтого масла.

Стадия 7

К смеси трет-бутил 4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,4 г, 4,22 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли HCl(г)/диоксан (4 М, 5,27 мл, 5 экв.) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 часа, с получением смеси желтого цвета. ТСХ (EtOAc, R_f= 0,07) показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 20°C. Остаток выливали в NaHCO₃ (20мл) для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, 0-25% MeOH в ДХМ) с получением 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола. (1,6 г, неочищенный) в виде желтой смолы.

Стадия 8

К раствору 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола (100 мг, 295,50 мкмоль, 1 экв.) и 5-[4-[[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 199,20 мкмоль, 6,74e-1 экв.) и DIEA (190,95 мг, 1,48 ммоль, 257,35 мкл, 5 экв.) и KI (245,27 мг, 1,48 ммоль, 5 экв.) в MeCN (10 мл). Потом смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ЖХМС показала желаемый продукт Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0%-30%, 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (27,6 мг, 34,21 мкмоль, выход 11,58%, чистота 99,66%) в виде желтого твердого вещества.

[00251] Пример синтеза типового Соединения 40

Стадия 1

К раствору трет-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилата (695,05 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли бензилпиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 2,27 ммоль, 438,60 мкл, 1 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере азота. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,6) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (45 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% дихлорметана в метаноле) с получением бензил 4-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2-оксо-этил]пиперазин-1-карбоксилата (950 мг, 1,58 ммоль, выход 69,51%, чистота 74%) в виде желтой смолы.

Стадия 2

К раствору бензил 4-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2-оксо-этил]пиперазин-1-карбоксилата (920 мг, 2,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли DAST (11,65 г, 72,27 ммоль, 9,55 мл, 35 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, Rf=0,5) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водным раствором NaHCO₃ (90 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (45 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% дихлорметана в метаноле) с получением бензил-4-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2,2-дифторэтил]пиперазин-1- карбоксилата (330 мг, 515,24 мкмоль, выход 24,95%, чистота 73%) в виде желтой смолы.

Стадия 3

К раствору бензил 4-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2,2-дифторэтил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 213,88 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 мл, 94,72 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, Rf=0,01) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[2,2-дифтор-2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (78 мг, неочищенный) в виде желтой смолы.

Стадия 4.

К раствору бензил 4-[2,2-дифтор-2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (78 мг, 212,28 мкмоль, 1 экв.) и 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил] пиперидин-4-карбальдегида (78,41 мг, 212,28 мкмоль, 1 экв.) в НОАС (1 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 мин, затем добавляли боран; 2-метилпиридин (45,41 мг, 424,57 мкмоль, 2 экв.). Потом смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, Rf=0,5) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% дихлорметана в метаноле) с получением бензил 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1, 3-диоксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4-пиперидил]-2,2-дифторэтил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 167,52 мкмоль, выход 78,91%, чистота 80,5%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5

К раствору бензил 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4- пиперидил]-2,2-дифторэтил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 208,10 мкмоль, 1 экв.) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 129,81 экв.), перемешивали при 70°C в течение 4 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, Rf=0,01) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[[4-(1,1-дифтор-2-пиперазин-1-илэтил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2- (2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (140 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 6

К раствору 5-[4-[[4-(1,1-дифтор-2-пиперазин-1-илэтил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6- диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (140 мг, 199,80 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1Н-индазол (57,69 мг, 199,80 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) и добавляли DIEA (258,22 мг, 2,00 ммоль, 348,01 мкл, 10 экв.). Потом смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ЖХМС показала желаемый продукт Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 35 мин) с получением 5- [4-[[4-[1,1-дифтор-2-[4-[6-(5-изопропокси-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (33,7 мг, 39,95 мкмоль, выход 20,00%, чистота 99,46%) в виде желтого твердого вещества.

[00252] Пример синтеза типового Соединения 41**Стадия 1**

К смеси 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил пиперидин-4-карбальдегида (200 мг, 541,46 мкмоль, 1 экв.) и 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидина (93,81 мг, 541,46 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли боран; 2-метилпиридин (115,83 мг, 1,08 ммоль, 2 экв.) и CH₃COOH (1 мл) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, с получением желтого раствора. ЖХМС показала желаемый МС Остаток выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ для доведения pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-100% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире, 1-10% (5 мин) метанола в дихлорметане) с получением 5-[4-[[4 -(2,2-диметоксиэтил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил) изоиндолин-1,3-диона (210 мг, 338,95 мкмоль, выход 62,60%, чистота 85%) в виде желтой смолы.

Стадия 2

К раствору 5-[4-[[4-(2,2-диметоксиэтил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 189,89 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли HCl (2 М, 10,22 мл, 107,60 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 часа с получением желтого раствора. ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1, R_f =0,06) показала, что реакция завершена. Раствор охлаждали до 20°C. Раствор выливали в воду (5 мл) и NaHCO₃ довели pH до 7-8. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4- пиперидил]ацетальдегида (83 мг, 162,35 мкмоль, выход 85,50%, чистота 94%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3

К смеси 2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4- пиперидил]ацетальдегида (83 мг, 172,72 мкмоль, 1 экв.) и 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола (58,45 мг, 172,72 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли CH₃COOH (10,37 мг, 172,72 мкмоль, 9,88 мкл, 1 экв.) и боран; 2-метилпиридин (36,95 мг, 345,43 мкмоль, 2 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый MC. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; начало В: 0; конец В: 30; скорость потока: 25 мл/мин; градиент Время: 35 мин; время выдержки 100% В: 3 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (25,5 мг, 30,77 мкмоль, выход 17,82%, чистота 96,9%) в виде желтой смолы.

[00253] Пример синтеза типового Соединения 42

Стадия 1

Раствор 2-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 2,18 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -10°C. боран; тетрагидрофуран (1 М, 2,62 мл, 1,2 экв.) медленно добавляли в колбу, поддерживая температуру ниже 0°C. Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (PE: EtOAc=1: 1) показала наличие нескольких новых пятен. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям в течение 5 минут добавляли 15% раствор гидроксида натрия (10 мл) для контроля выделения газа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3R)-3-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (395 мг, 1,83

ммоль, выход 84,13%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

К раствору трет-бутил (3R)-3-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (395 мг, 1,83 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли TosCl (699,58 мг, 3,67 ммоль, 2 экв.) и TEA (371,31 мг, 3,67 ммоль, 510,75 мкл, 2 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 12 часов. ТСХ (РЕ: EtOAc=1: 1) показала наличие нескольких новых пятен. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (3R)-3-[2-(п-толилсульфонилокси)этил]пирролидин-1- карбоксилата (600 мг, 1,58 ммоль, выход 86,39%, чистота 97,6%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3

К раствору трет-бутил (3R)-3-[2-(п-толилсульфонилокси)этил]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 811,96 мкмоль, 1 экв.) и 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола (274,77 мг, 811,96 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (5 мл) добавляли KI (269,57 мг, 1,62 ммоль, 2 экв.) и DIEA (209,88 мг, 1,62 ммоль, 282,86 мкл, 2 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 4 часов. ЖХМС показала желаемый МС. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил (3S)-3-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил) пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 376,62 мкмоль, выход 46,38%, чистота 96,07%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору трет-бутил (3S)-3-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил] пиперазин-1-ил]этил]пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 392,03 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 34,45 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. ЖХМС показала желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем полученную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и обрабатывали DIEA (1,5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-изопропокси-3-[6-[4-[2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазола (170 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5

К раствору 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперидин-4- карбальдегида (74,63 мг, 202,04 мкмоль, 1,1 экв.) в MeOH (3 мл) и HOAc (0,3 мл) добавляли 5-изопропокси-3-[6-[4-[2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]пиперазин-1-

ил]пиримидин-4-ил]-1H-индазол (80 мг, 183,67 мкмоль, 1 экв.) и боран; 2-метилпиридин (39,29 мг, 367,34 мкмоль, 2 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемый МС. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0-30%; 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[[(3R)-3-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пирролидин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (67,7 мг, 85,13 мкмоль, выход 46,35%, чистота 99,20%) в виде желтого твердого вещества.

[00254] Пример синтеза типового Соединения 43

Соединение 43 получали аналогично соединению 42, исходя из 2-[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[00255] Пример синтеза типового Соединения 44

Стадия 1

В трехгорлую круглодонную колбу загружали безводный ДМФА (3 мл) и Zn (1,28 г, 19,51 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C. В то время как смесь 1,2-ДИБРОМЭТАНА (293,25 мг, 1,56 ммоль, 117,77 мкл, 0,2 экв.) и TMSCl (169,59 мг, 1,56 ммоль, 198,12 мкл, 0,2 экв.) добавляли со скоростью, обеспечивающей поддержание температуры ниже 65°C более 30 мин. Полученную суспензию выдерживали в течение 15 мин. Раствор трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (3 г, 10,60 ммоль, 1,36 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин со скоростью, обеспечивающей поддержание температуры ниже 65°C, и суспензию молочного цвета перемешивали в течение 30 мин при медленном охлаждении до 20°C. В другую круглодонную колбу загружали Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (63,74 мг, 78,05 мкмоль, 0,01 экв.), CuI (44,59 мг, 234,15 мкмоль, 0,03 экв.) и 4-йодпиридин (1,6 г, 7,81 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь дегазировали с попеременной продувкой вакуумом/азотом. Приготовленный выше реагент йодида цинка соединения в ДМФА добавляли в виде суспензии. Смесь дважды дегазировали вакуумом/N₂, а затем нагревали до 80°C в течение 2 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,5) показала в реакции новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выливали в H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (45 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил 3-(4-пиридил)азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,97 ммоль, выход 63,65%, чистота 97%). в виде желтого масла.

Стадия 2

К раствору трет-бутил 3-(4-пиридил)азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 5,12 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли BnBr (892,80 мг, 5,22 ммоль, 0,62 мл, 1,02 экв.). Смесь

перемешивали при 80°C в течение 1 часа, с получением желтой суспензии. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,2$) показала в реакции новое пятно. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-(1-бензилпиридин-1-иум-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,6 г, Неочищенный) в виде желтой смолы.

Стадия 3

К раствору трет-бутил 3-(1-бензилпиридин-1-иум-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,92 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (558,03 мг, 14,75 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала образование продукта. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,5$) показала в реакции новое пятно. Неочищенный продукт выливали в H₂O (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (45 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил 3-(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,19 ммоль, выход 44,59%, чистота 60%) в виде бесцветной смолы.

Стадия 4.

К раствору трет-бутил 3-(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,65 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) и EtOAc (15 мл) добавляли Pd/C (120 мг, чистота 10%) и Pd(OH)₂ (120 мг, 85,45 мкмоль, чистота 10%, 2,34e-2 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) при 60°C в течение 18 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,1$) показала в реакции новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(4-пиперидил)азетидин-1-карбоксилата (900 мг, неочищенный) в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 5

К раствору трет-бутил 3-(4-пиперидил)азетидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,66 ммоль, 1 экв.) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (413,74 мг, 1,50 ммоль, 0,9 экв.) и DIEA (1,08 г, 8,32 ммоль, 1,45 мл, 5 экв.) в ДМСО (20 мл). Потом смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,6$) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил 3-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,47 ммоль, выход 88,09%, чистота 91%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6

К раствору трет-бутил 3-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-

ил]-4- пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) и добавили ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 16,77 экв.). Потом смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа в Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(азетидин-3-ил)-1- пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,2 г, неочищенный, 3TFA) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 7

К раствору 5-[4-(азетидин-3-ил)-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 541,63 мкмоль, 1 экв, 3ТФУ) и 2-хлорацетальдегида (122,00 мг, 621,68 мкмоль, 0,1 мл, чистота 40%, 1,15 экв) в ДХМ (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли NaOAc (266,59 мг, 3,25 ммоль, 6 экв) и HOAc (3,25 мг, 54,16 мкмоль, 3,10 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (102,11 мг, 1,62 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,4) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% метанол в дихлорметане) с получением 5-[4-[1-(2-хлорэтил)азетидин-3-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил) изоиндолин-1,3-диона (248 мг, 502,55 мкмоль, выход 92,78%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8

К раствору 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола (79,64 мг, 235,33 мкмоль, 0,9 экв.) и 5-[4-[1-(2-хлорэтил)азетидин-3-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил) изоиндолин-1,3-диона (120 мг, 261,47 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (168,96 мг, 1,31 ммоль, 227,71 мкл, 5 экв.) и KI (217,02 мг, 1,31 ммоль, 5 экв.) в MeCN (10 мл). Потом смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0%-30%, 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[1-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил) пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (13,3 мг, 17,43 мкмоль, выход 6,67%, чистота 99,73%) в виде желтого твердого вещества.

[00256] Пример синтеза типового Соединения 45

Стадия 1

К раствору трет-бутил 3-(п-толилсульфонилоксиметил)азетидин-1-карбоксилата (359,10 мг, 1,05 ммоль, 1,2 экв.) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 876,48 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и DIEA (566,38 мг, 4,38 ммоль,

763,32 мкл, 5 экв.) и KI (727,48 мг, 4,38 ммоль, 5 экв.) в MeCN (10 мл). Потом смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ТСХ (100 этилацетат, R_f=0,4) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (100% этилацетат, R_f=0,4), с получением трет-бутил 3-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилата (88 мг, 158,26 мкмоль, выход 18,06%, чистота 92%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2

К раствору трет-бутил 3-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилата (88 мг, 172,02 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) в ТФУ (3,39 г, 29,71 ммоль, 2,20 мл, 172,73 экв.). Потом смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,01) показала отсутствие исходного материала и новое пятно. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(азетидин-3-илметил) пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (90 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 3

К раствору 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1H-индазола (260 мг, 768,31 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлорацетальдегида (301,55 мг, 1,54 ммоль, 247,17 мкл, чистота 40%, 2 экв.) в ДХМ (15 мл) и MeOH (15 мл), добавляли NaOAc (315,14 мг, 3,84 ммоль, 5 экв.) и HOAc (4,61 мг, 76,83 мкмоль, 4,39 мкл, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (144,84 мг, 2,30 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (Дихлорметан: Метанол=10:1, R_f=0,5) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением 3-[6-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (176 мг, 403,89 мкмоль, выход 52,57%, чистота 92%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору 5-[4-(азетидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (90 мг, 171,27 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 3-[6-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-5-изопропокси-1H-индазола (68,66 мг, 171,27 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (110,68 мг, 856,37 мкмоль, 149,16 мкл, 5 экв.) и KI (142,16 мг, 856,37 мкмоль, 5 экв.) в MeCN (10 мл) Потом смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ЖХМС показала желаемый продукт. Остаток разбавляли H₂O (20

мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; V%: 0%-25%, 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]азетидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (34 мг, 41,98 мкмоль, выход 24,51%, чистота 95,8%) в виде желтого твердого вещества.

[00257] Пример синтеза типового Соединения 46

Соединение 46 получали способом, аналогичным соединению 45, исходя из трет-бутил 3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата.

[00258] Пример синтеза типового Соединения 47

Стадия 1

К раствору 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (1 г, 2,71 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (504,24 мг, 2,71 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) и HOAc (3 мл), добавляли боран; 2-метилпиримидин (579,15 мг, 5,41 ммоль, 2 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый МС. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и твердое вещество собирали фильтрацией с получением трет-бутил 4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (1,14 г, 1,99 ммоль, выход 73,34%, чистота 93,99%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2

К раствору трет-бутил 4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперидина-1-карбоксилата (1,14 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл, 31,97 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ЖХМС показала желаемый МС. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(пиперазин-1-илметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (2,5 г, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 3

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(пиперазин-1-илметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (800 мг, 646,38 мкмоль, 1 экв, ТФУ) в CH₃CN (10 мл) добавляли DIEA (835,40 мг, 6,46 ммоль, 1,13 мл, 10 экв), KI (321,90 мг, 1,94 ммоль, 3 экв) и трет-бутил (2R)-2-(п-толилсульфонил оксиметил)морфолин-4-карбоксилат (480,19 мг, 1,29 ммоль, 2 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемый МС. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% метанола в хлорметане) с получением трет-бутил (2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-карбоксилата (350 мг, 507,83 мкмоль, выход 78,57%, чистота 92,68%) в виде желтой смолы.

Стадия 4.

К раствору трет-бутил (2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо - изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-карбоксилата (350,00 мг, 547,94 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 24,65 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХМС показала желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3- пиперидил)-5-[4-[[4-[(2R)-морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1 -ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин- 1,3-дион (600 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5

К раствору 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропокси-1H-индазола (80 мг, 277,07 мкмоль, 1 экв.) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5- [4-[[4-[(2R)-морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]метил]- 1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (361,67 мг, 554,14 мкмоль, 2 экв., ТФУ) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (179,05 мг, 1,39 ммоль, 241,31 мкл, 5 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый МС. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0-30%; 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3- пиперидил)-5-[4-[[4-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил] морфолин-2-ил] метил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (21,4 мг, 26,39 мкмоль, выход 9,52%, чистота 97,52%) в виде желтого твердого вещества.

[00259] Пример синтеза типового Соединения 48

Соединение 48 получали способом, аналогичным соединению 47, исходя из трет-бутил (2S)-2-(п-толилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата.

[00260] Пример синтеза типового Соединения 49

Стадия 1

К раствору 2-(4-бензилморфолин-2-ил)этанола (1 г, 4,52 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 4,52 ммоль, чистота 10%, 1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (45 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 4 часов. ТСХ показала, что реакция завершена. Суспензию фильтровали через слой целита или силикагеля и слой или осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл * 3), раствор концентрировали в вакууме с получением 2-морфолин-2-илэтанола (800 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2

К смеси 2-[[3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропоксииндазол-2-

ил]метокси]этилтриметилсилана (500 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.), 2-морфолин-2-илэтанола (156,53 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли Et₃N (362,26 мг, 3,58 ммоль, 498,30 мкл, 3 экв.) одной порцией и затем перемешивали при 100°C в течение 1 час ТСХ показала, что стартовый материал был полностью израсходован. Смесь охлаждали до 20°C. Затем остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% (10 мин) MeOH в ДХМ, 10% (5 мин) MeOH в ДХМ) с получением 2-[4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этанола (600 мг, 957,75 мкмоль, выход 80,26%, чистота 82%) в виде желтого масла.

Стадия 3

К смеси 2-[4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этанола (600 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.) и TsCl (402,26 мг, 2,34 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли TEA (118,19 мг, 1,17 ммоль, 162,57 мкл, 1 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый MC Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% (30 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этил 4-метилбензолсульфоната (880 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4.

К смеси 2-[4-[6-[5-изопропокси-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этил 4-метилбензолсульфоната (880,00 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (490,80 мг, 2,64 ммоль, 2 экв.) в MeCN (10 мл), добавляли KI (437,44 мг, 2,64 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (340,57 мг, 2,64 ммоль, 458,99 мкл, 2 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. ЖХМС показала желаемый MC Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% (15 мин) этилацетата в петролейном эфире, 40% (5 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[2-[4-[6-[5-изопропокси-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 709,74 мкмоль, выход 53,87%, чистота 88%) в виде желтой смолы.

Стадия 5

К смеси трет-бутил 4-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил) пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 806,52 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 4 мл, 19,84 экв.) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершена. Остаток доводили до pH=9-10, водную фазу экстрагировали ДХМ (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 0-10% (5 мин) MeOH в ДХМ, 10% (5 мин) MeOH в ДХМ) с получением 4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(2-(пиперазин-1-ил)этил)морфолина (211 мг, 401,85 мкмоль, выход 49,82%, чистота 86%) в виде желтой смолы.

Стадия 6

4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-(2-пиперазин-1-ил)этил)морфолин (211 мг, 467,27 мкмоль, 1 экв.) был разделен с помощью SFC (Колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); Условия: 0,1% NH₃H₂O ЕТОН; начало В: 60; конец В: 60; скорость потока: 70 мл/мин) с получением (2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-(2-пиперазин-1-ил)этил)морфолина (113 мг, 207,70 мкмоль, выход 44,45%, чистота 83%) в виде желтого масла. (R_t= 1,770 мин, 113 мг) и (2R)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-(2-пиперазин-1-ил)этил)морфолина (82 мг, 148,90 мкмоль, выход 31,87%, чистота 82%) в виде желтого твердого вещества. (R_t= 2.224 мин, 82 мг).

Стадия 7

К смеси (2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-(2-пиперазин-1-ил)этил) морфолина (113 мг, 250,24 мкмоль, 1 экв.) и 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (92,43 мг, 250,24 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и HOAc (0,5 мл) добавляли боран; 2-метилпиридин (53,53 мг, 500,48 мкмоль, 2 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый МС Остаток выливали в воду (2 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; начало В: 0; конец В: 35; скорость потока: 25 мл/мин; Время градиента: 35 мин, время выдержки 100% В: 3 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]этил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (64,2 мг, 79,76 мкмоль, выход 31,87%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

[00261] Пример синтеза типового Соединения 50

Соединение 50 получали аналогично соединению 49, взяв в качестве исходного (2R)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-(2-пиперазин-1-

илэтил)морфолин

[00262] Пример синтеза типового Соединения 51

Стадия 1

К раствору трет-бутил 4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (6,24 г, 31,65 ммоль, 1 экв.) добавляли 9-BBN (0,5 М, 63,29 мл, 1 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. После охлаждения 4-бромпиридин (5 г, 31,65 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (1,39 г, 1,90 ммоль, 0,06 экв.), K₂CO₃ (6,56 г, 47,47 ммоль, 1,5 экв.), ДМФА (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемый МС. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 40% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(4-пиридилметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,49 г, 11,66 ммоль, выход 36,83%, 92,3% чистоты) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2

К раствору трет-бутил 4-(4-пиридилметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,49 г, 12,63 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) и HOAc (758,33 мг, 12,63 ммоль, 722,21 мкл, 1 экв.) добавляли PtO₂ (430,12 мг, 1,89 ммоль, 0,15 экв.) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм). ТСХ (PE:EA=1:1) показала, что исходный материал израсходован, и образовалось новое пятно. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(4-пиперидилметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, неочищенный) в виде коричневого масла.

Стадия 3

К раствору трет-бутил 4-(4-пиперидилметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 13,10 ммоль, 1,21 экв.) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (3 г, 10,86 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (40 мл) добавляли DIEA (5,61 г, 43,44 ммоль, 7,57 мл, 4 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала новое пятно. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали соевым раствором (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,86 г, 4,41 ммоль, выход 40,58%, чистота 83%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4

К раствору трет-бутил 4-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперидина-1-карбоксилата (2,86 г, 5,31 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20

мл) добавляли ТФУ (9,24 г, 81,04 ммоль, 6 мл, 15,26 экв.). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 3 часов. ЖХМС показала желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (4 г, неочищенный, ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 5

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]изоиндолин-1,3- диона (2 г, 3,62 ммоль, 1 экв. ТФУ) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл), добавляли NaOAc (2,08 г, 25,34 ммоль, 7 экв.) и HOAc (217,37 мг, 3,62 ммоль, 207,02 мкл, 1 экв.). Затем добавляли 2-хлорацетальдегид (1,67 г, 8,51 ммоль, 1,37 мл, чистота 40%, 2,35 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Затем добавляли NaBH₃CN (454,93 мг, 7,24 ммоль, 2 экв.) После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 1,5 часов. ЖХ-МС показала, что реагент 1 остался, и был обнаружен желаемый МС. ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1) показала два больших новых пятна. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением 5-[4-[[1-(2-хлорэтил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,6 г, 3,11 ммоль, выход 85,99%, чистота 97,46%) в виде желтой смолы.

Стадия 6

К раствору 5-изопропокси-3-(6-пиперазин-1-илпиримидин-4-ил)-1Н-индазола (88 мг, 260,04 мкмоль, 1 экв.) и 5-[4-[[1-(2-хлорэтил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 498,99 мкмоль, 1,92 экв.) в CH₃CN (3 мл) добавляли KI (86,34 мг, 520,09 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (168,04 мг, 1,30 ммоль, 226,47 мкл, 5 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемый МС. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 0-40%; 35 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[1-[2-[4-[6-(5-изопропокси-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (39,5 мг, 49,06 мкмоль, выход 18,87%, чистота 99,74%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7

К смеси бензил (3S)-4-[2-(4-фтор-4-пиперидил)этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 229,32 мкмоль, чистота 73%, 1 экв, ТФУ) и 1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (84,71 мг, 229,32 мкмоль, 1 экв) в MeOH (10 мл) добавляли боран; 2-метилпиридин (49,06 мг, 458,65

мкмоль, 2 экв) и НОАс (1 мл) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ТСХ (дихлорметан: метанол=10:1, R_f=0,43) показала, что реакция завершена, ЖХ-МС показала наличие желаемого МС. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,43, 0-100% (20 мин) этилацетата в петролейном эфире, 100% (10 мин) этилацетата в петролейном эфире) с получением бензил (3S)-4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4-фтор-4-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (193 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 8

К смеси бензил (3S)-4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4-фтор-4-пиперидил]этил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (193 мг, 269,24 мкмоль, 1 экв) в ТФУ (2,78 г, 24,39 ммоль, 1,81 мл, 90,60 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа, с получением желтого раствора ТСХ показала, что реакция завершена. Остаток концентрировали в вакууме с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-фтор-4-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (150 мг, 131,36 мкмоль, выход 48,79%, чистота 71%, 2ТФУ) в виде желтой смолы.

Стадия 9

К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-фтор-4-[2-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (150 мг, 185,01 мкмоль, 1,11 экв, 2ТФУ) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(1-метилциклопропокси)-1Н-индазола (50 мг, 166,26 мкмоль, 1 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (171,89 мг, 1,33 ммоль, 231,66 мкл, 8 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. ЖХМС показала желаемый МС. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 20°C. Остаток выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; условия: вода (0,225% FA)-ACN; начало В: 0; конец В: 40; скорость потока: 25 мл/мин; градиент В: 40 мин; время выдержки 100% В: 3 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[[4-фтор-4-[2-[(2S)-2-метил-4-[6-[5-(1-метилциклопропокси)-1Н-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (16,9 мг, 19,45 мкмоль, выход 11,70%, чистота 97,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[00263] **Контроль уровня белка**

[00264] В данном описании также представлены способы контроля уровня белка в клетке. Способ основан на применении описанных в данном документе соединений, так что расщепление целевого белка LRRK2 *in vivo* приводит к снижению количества целевого белка в биологической системе, предпочтительно для обеспечения определенного терапевтического эффекта.

[00265] Следующие примеры используются для помощи в описании данного раскрытия, но их не следует рассматривать как ограничение данного раскрытия каким-либо образом.

[00266] В определенных вариантах осуществления в описании представлены следующие иллюстративные бифункциональные молекулы, разлагающие LRRK2 (соединения из Таблицы 1 или иллюстративные соединения 1-51), включая их соли, полиморфы, аналоги, производные и дейтерированные формы.

[00267] **Типовой анализ для тестирования деградации LRRK2, вызванной типичными гетеробифункциональными соединениями, предназначенными для нацеливания на LRRK2**

[00268] Анализ измеряет деградацию LRRK2 дикого типа и G2019S, меченного меткой HiBit на С-конце белка, который был экспрессирован из экспрессионного вектора млекопитающих, под управлением промотора убиквитина в клетках HEK293. Доза-реакция каждого соединения повторялась в течение двух отдельных дней на трех отдельных чашках каждый день.

[00269] **Препарат плазмиды.** Смеси для трансфекции собирали следующим образом и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. В пробирке на 15 мл 5,25 мл Opti-MEM (без добавок) смешивали с 17 мкл плазмиды Firefly Luciferase (люциферазы светлячка) в концентрации 1 мкг/мкл и 158 мкл плазмидной ДНК WT в концентрации 1 мкг/мкл (всего 175 мкг ДНК) перемешивали путем встряхивания. В новой пробирке на 15 мл 5,25 мл OptiMEM смешивали с 17 мкл плазмиды Firefly Luciferase (люциферазы светлячка) в концентрации 1 мкг/мкл и 158 мкл плазмидной ДНК G2019S в концентрации 1 мкг/мкл (всего 175 мкг ДНК) перемешивали путем встряхивания. XtremeGene HP тщательно перемешивали с помощью вортекса. Затем в каждую пробирку добавляли по 175 мкл и перемешивали встряхиванием. Обе пробирки оставляли для инкубации на 30 минут при комнатной температуре.

[00270] Во время инкубации трансфекционных смесей клетки HEK293 (полученные от ATCC; ATCC CRL-1573) собирали с трипсином. После отделения клеток клетки ресуспендировали в 12 мл OptiMEM+5% FBS и переносили в пробирку на 50 мл. Клетки хорошо перемешивали и подсчитывали. Используя OptiMEM+5% FBS, клетки разбавляли в двух конических пробирках объемом 250 мл при концентрации 0.71×10^6 клеток/мл в 70 мл. Одна трубка была маркирована «WT», а другая - «G2019S». Смеси для трансфекции WT и G2019S добавляли по каплям в соответствующие пробирки объемом 250 мл. Пробирки перемешивали сначала пипетированием, а затем взбалтыванием. Пробирки инкубировали при комнатной температуре не менее 5 минут.

[00271] Каждую пробирку взбалтывали перед дозированием и после каждого трех тарелок. Семьдесят микролитров клеток распределяли с ДНК WT или G2019S по семь планшетов в каждом. Три пластины каждого из них были протестированы с составной пластиной один (приготовление описано ниже), и три пластины каждого были протестированы с составной пластиной два (подготовка описана ниже). Первая пластина из каждого набора служила в качестве «основной» пластины и не использовалась для тестирования соединений. Каждый планшет инкубировали в боксе в течение 10 минут перед помещением в инкубатор при 37°C на 24 часа.

[00272] **Подготовка планшетов для соединений и анализов.** Два составных планшета были изготовлены с использованием 96-луночных полипропиленовых планшетов. Соединения готовили в концентрации 10 мМ и разбавляли до 1 мМ в 30 мкл. Каждая кривая доза-ответ включала лунку с ДМСО в качестве отрицательного контроля и для нормализации и лунку с 0,5 мкМ образцового соединения 4 в качестве положительного контроля. В дополнение к семи испытуемым соединениям каждый планшет также включал дозозависимую реакцию примерного Соединения 4. Планшеты с соединением вращали при 1200 об/мин в течение 2 минут.

[00273] Затем два планшета с соединением смешивали и 2 мкл разбавляли в промежуточных планшетах, содержащих 248 мкл Opti-Mem в каждой лунке. Затем в каждую тестовую пластину добавляли 10 мкл разбавленных соединений из промежуточных планшетов (три планшета WT и три планшета G2019S на планшет для соединений, всего 12 планшетов для анализа). Планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37°C.

[00274] Все планшеты для анализа и все компоненты репортерной системы Nano-Glo Dual-Luciferase (за исключением субстрата DLR) уравнивали до комнатной температуры. Затем люциферазный буфер смешивали с лиофилизированным янтарным флаконом до полного растворения и добавляли по 75 мкл смеси люциферазы в каждую лунку каждого планшета для анализа. Планшеты для анализа инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре при встряхивании в течение не менее 5 минут, а затем считывали на планшет-ридере.

[00275] **Проявление планшетов и анализ данных.** К буферу Stop and Glo добавляли один миллилитр субстрата DLR и 1 мл белка LgBiT, а в каждую лунку каждого планшета добавляли по 75 мкл смеси. В каждый планшет добавляли оптически прозрачные уплотнения, и каждый планшет инкубировали в течение 20 минут при встряхивании в течение не менее 10 минут, а затем считывали с помощью планшет-ридера.

[00276] Как упоминалось выше, планшеты запускали в трех повторах, и анализ повторяли дважды (всего 6 повторов на каждое типичное соединение. Каждую клетку исследовали на люциферазу светлячка для определения числа клеток и их жизнеспособности и Nanoluc для количественного определения LRRK2-HiBit.

[00277] Определяли отношение (HiBit/люцифераза)*1000, и данные нормализовали к % медианного значения ДМСО. Подгонка кривой выполнялась на каждой отдельной пластине. Данные для иллюстративных соединений из приведенной ниже Таблицы 1 показаны ниже в Таблице 2 в столбцах *G2019S DC50 (нМ), **G2019S Dmax (%), *WT DC50 (нМ) и **WT Dmax (%).

[00278] **Типовой анализ для тестирования деградации LRRK2, вызванной типичными гетеробифункциональными соединениями, предназначенными для нацеливания на LRRK2**

[00279] Анализ измеряет деградацию LRRK2 в клетках, где С-конец (3') эндогенного гена был помечен последовательностью HiBit в клетках HEK293. Клетки также экспрессируют люциферазу светлячка, экспрессируемую с промотора цитомегаловируса и введенную в клетки, меченные HiBit, и стабильно экспрессирующуюся. Использовали репортерную систему Nano-Glo® Dual Luciferase Assay System (Promega™, Мэдисон, Висконсин).

[00280] **День 1 - Подготовка планшетов для соединений и анализов.** Были подготовлены два набора планшетов: тройной набор для анализа HiBit в белых 384-луночных планшетах и тройной набор планшетов в черных 384-луночных планшетах для анализа жизнеспособности клеток Alamar Blue. Вкратце, питательную среду (DMEM+глутамакс-10% эмбриональная телячья сыворотка-1% пенициллин-стрептомицин) из двух колб T128 отсасывали из колб. Клетки промывали фосфатно-солевым буфером Дульбекко (dPBS) и аспирировали. Добавляли трипсин (3 мл на колбу) и колбы инкубировали в течение 2-3 минут.

[00281] Десять мл OptiMEM-10% эмбриональный бычий 1% пенициллин-стрептомицин (далее «среда OptiMEM») добавляли к колбе и клеткам и переносили в коническую пробирку на 50 мл. Выполняли подсчет клеток (25 мкл клеток во флаконе Эффендорфа+25 мкл красителя трипановым синим) и доводили плотность клеток до 15 000 клеток/45 мкл/лунку ($3,33 \times 10^5$ /мл) в среде OptiMEM.

[00282] Аликвоты 45 микролитров клеточной суспензии (15000 клеток) вносили в каждую лунку белого 384-луночного планшета. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем помещали в инкубатор при 37°C+5% CO₂ на ночь.

[00283] **День 2 -обработка соединением** Примеры соединений готовили в исходной концентрации 1 мМ и серийных разведениях 1:3 для 11 точек CRC, приготовленных и хранящихся в морозильной камере. Планшет с основным соединением оттаивали в течение ночи при комнатной температуре. ДМСО (20 мкл) добавляли в колонку 24 планшета с основным соединением для отрицательного контроля и 20 мкл 300 мкМ образцового соединения 4 в колонку 23 в качестве положительного контроля.

[00284] Планшет с промежуточным соединением с 4% ДМСО в среде OptiMEM. ДМСО добавляли к теплой среде OptiMEM для получения 4% раствора ДМСО (примерно

50 мл/планшет). Аликвоты 100 микролитров OptiMEM-4% ДМСО вносили в каждую лунку 384-луночного микропланшета с глубокими лунками.

[00285] Планшет с основным соединением и планшет с промежуточным соединением вращали вниз.

[00286] Один микролитр соединения из планшета с основным соединением переносили в планшет с промежуточным соединением (разведение 1:100). Разбавленную смесь перемешивали и 5 мкл переносили в планшет для анализа (разведение 1:10) до конечной исходной концентрации 1 мкМ. Обработанные планшеты для анализа инкубировали в течение 24 часов при 37°C+5% CO₂. Планшет с основным соединением запечатывали и хранили при комнатной температуре для второго анализа, который проводили в течение недели.

[00287] **День 3 - Анализ HiBit.** В каждую лунку черных 384-луночных планшетов добавляли по пять микролитров Alamar Blue. Планшеты инкубировали в течение 2 часов в инкубаторе (37°C+5% CO₂) и при комнатной температуре в течение одного часа. Флуоресценцию каждого планшета считывали на планшетном ридере для анализа жизнеспособности Alamar Blue.

[00288] Один набор белых планшетов для анализа нагревали до комнатной температуры (45 минут).

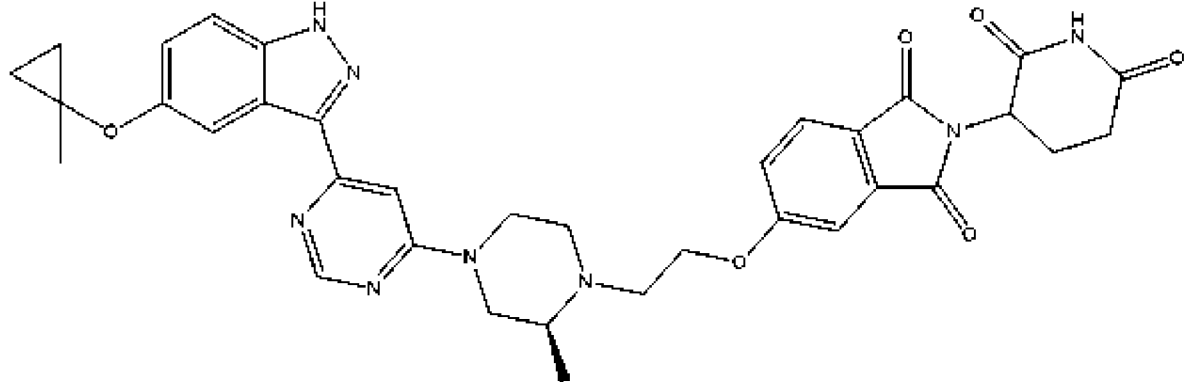
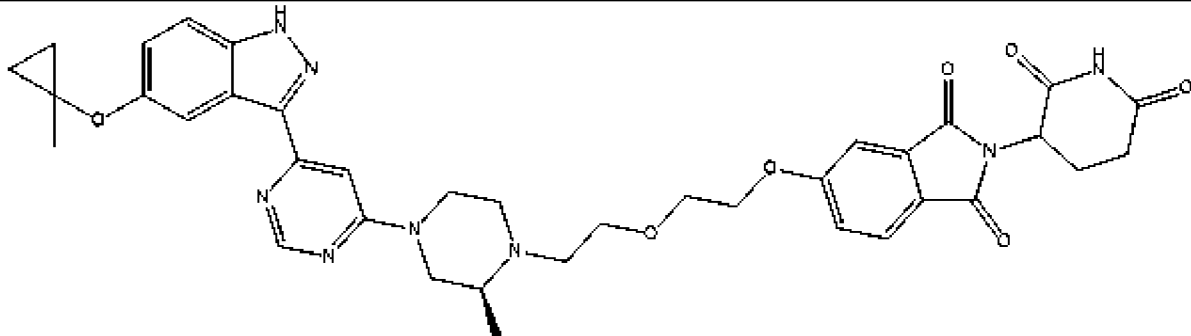
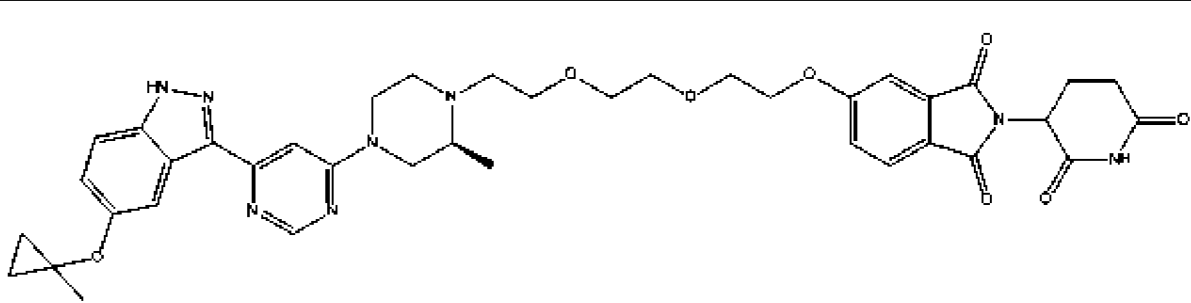
[00289] Готовили смесь люциферазы One Glo. Среду из белых 384-луночных планшетов отсасывали. В каждую лунку планшета для анализа добавляли по 25 мкл смеси люциферазы One Glo. Планшеты инкубировали на столе (комнатная температура) в течение 45 минут, включая 10 минут встряхивания при 700 об/мин. Люминесценцию каждой пластины считывали на планшет-ридере.

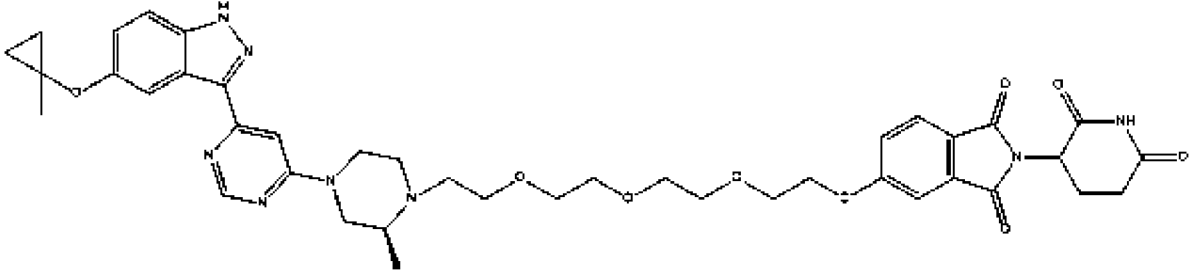
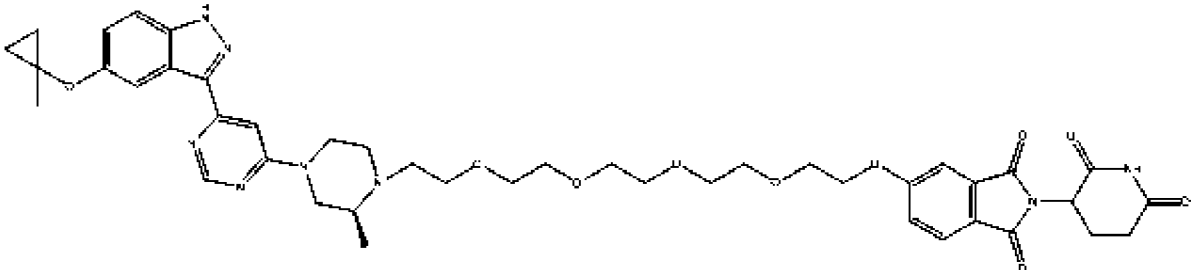
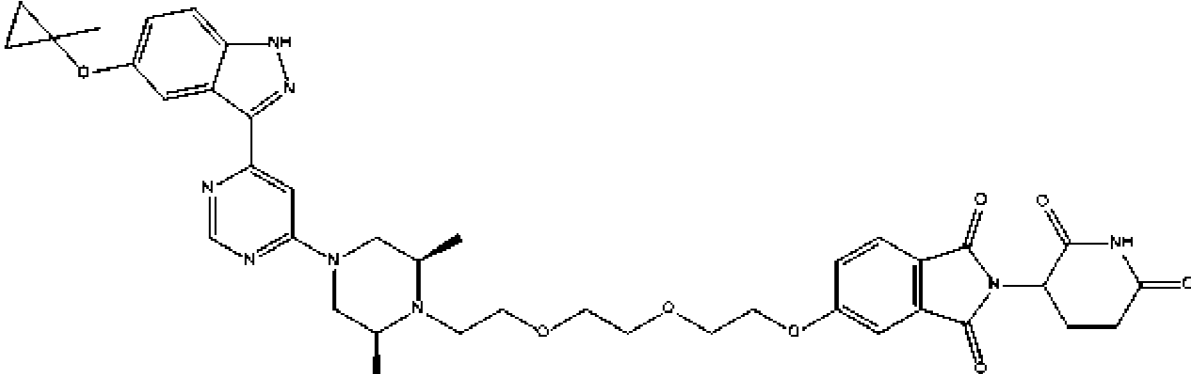
[00290] Субстрат DLR 1:100 и раствор белка LgBiT 1:100 добавляли к буферу Promega Stop and Glo и перемешивали непосредственно перед добавлением в аналитические планшеты. В каждую лунку добавляли по 25 мкл смеси Stop and Glo. Аналитические планшеты инкубируют не менее 45 минут, включая 10 минут встряхивания при 700 об/мин. Люминесценцию каждой пластины считывали на планшет-ридере.

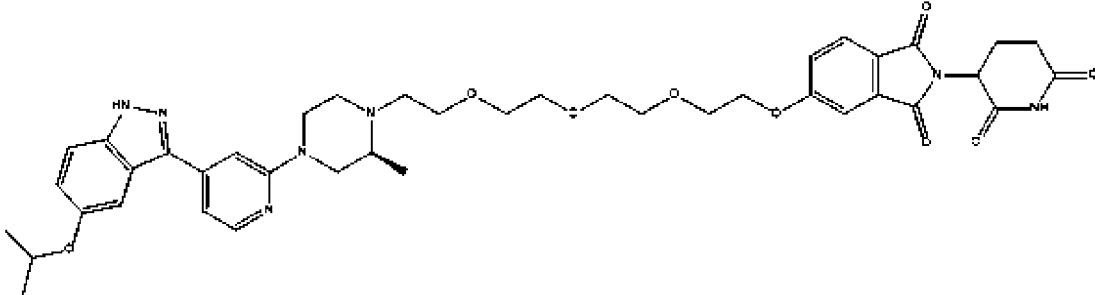
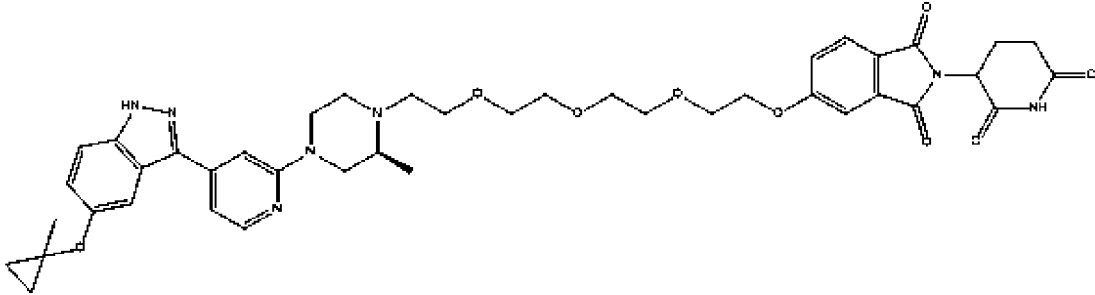
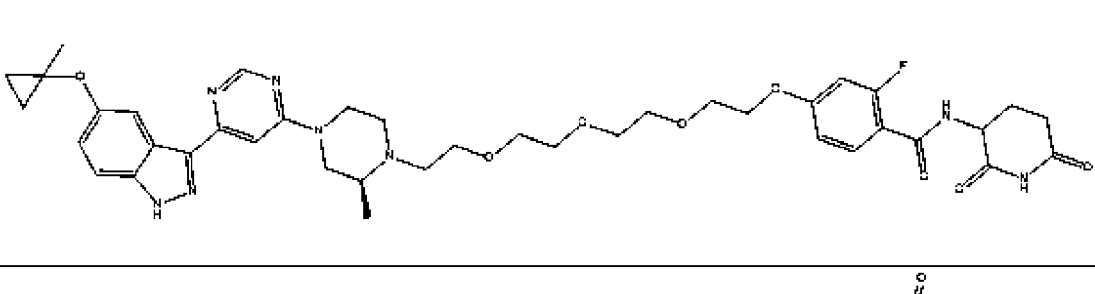
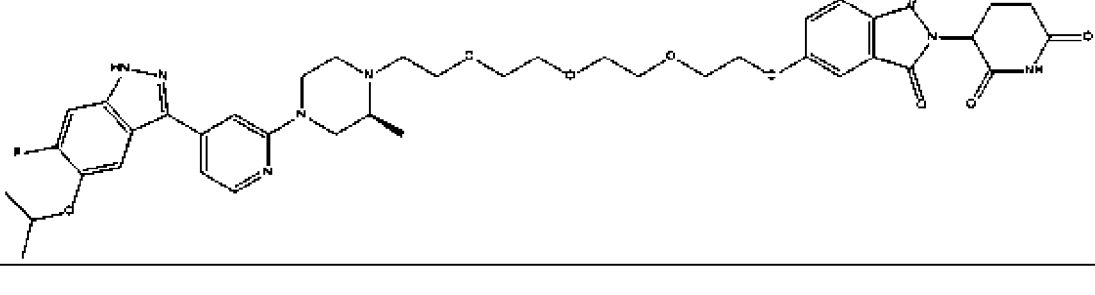
[00291] **Анализ скрининговых анализов LRRK2 HiBit.** Как упоминалось выше, планшеты запускали в трех повторах, и анализ повторяли дважды (всего 6 повторов на каждое типичное соединение). Для каждой обработки были проведены измерения люциферазы светлячка для количества клеток, жизнеспособности клеток (Alamar Blue) и Nanoluc для количественного определения LRRK2-HiBit.

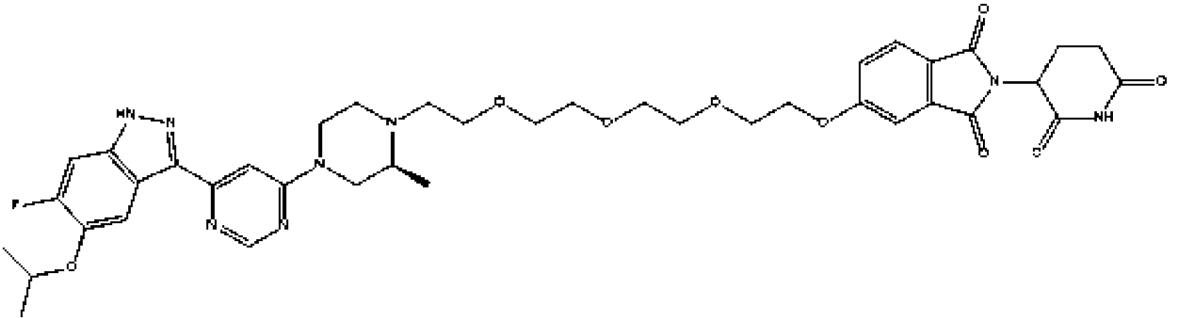
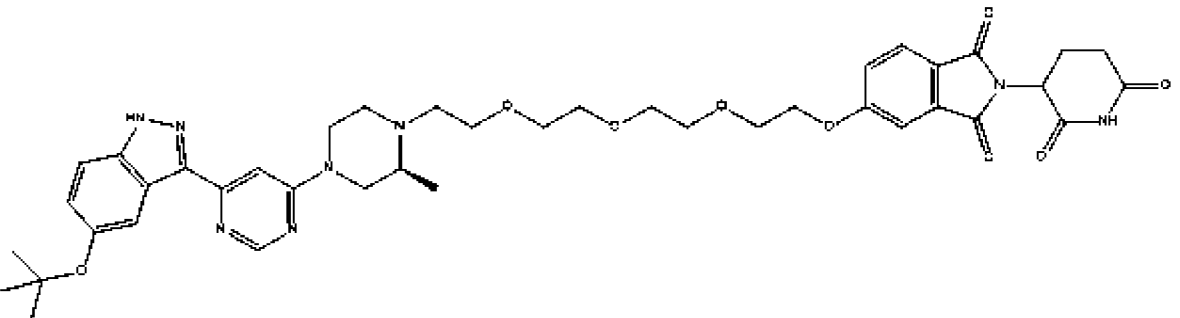
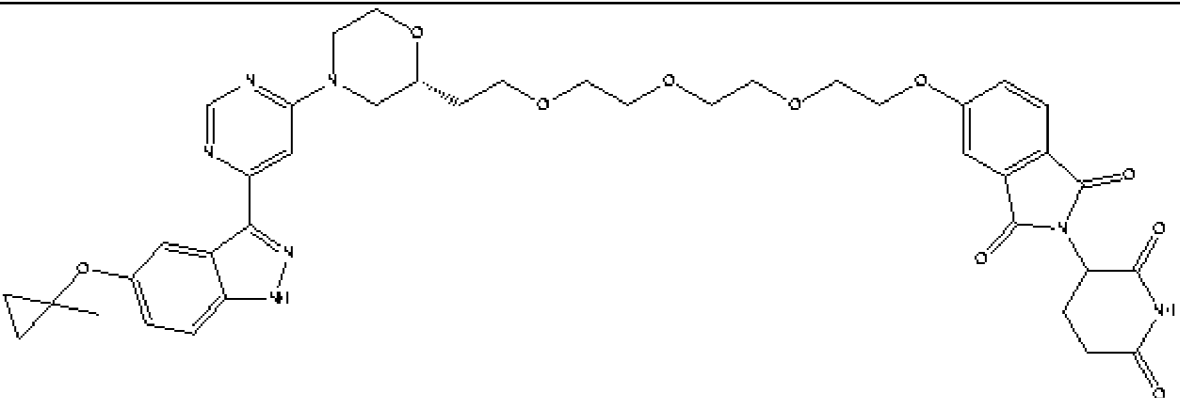
[00292] Сигнал LRRK2 HiBit и аламарового синего нормализовали к среднему значению % ДМСО для каждого планшета. Подгонка кривой выполнялась для каждого соединения в повторах на трех планшетах. Данные для иллюстративных соединений из приведенной ниже Таблицы 1 показаны ниже в Таблице 2 в столбцах Endogenous *WT DC50 (нМ) и **Endogenous WT Dmax (%).

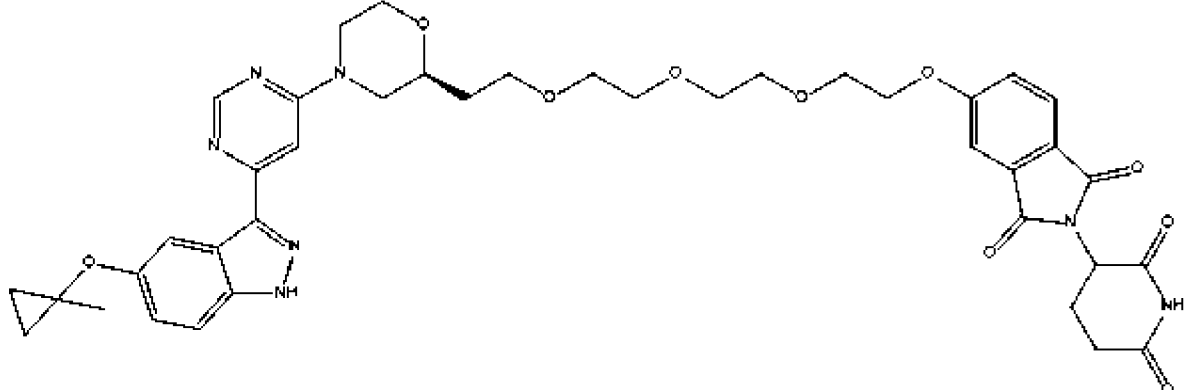
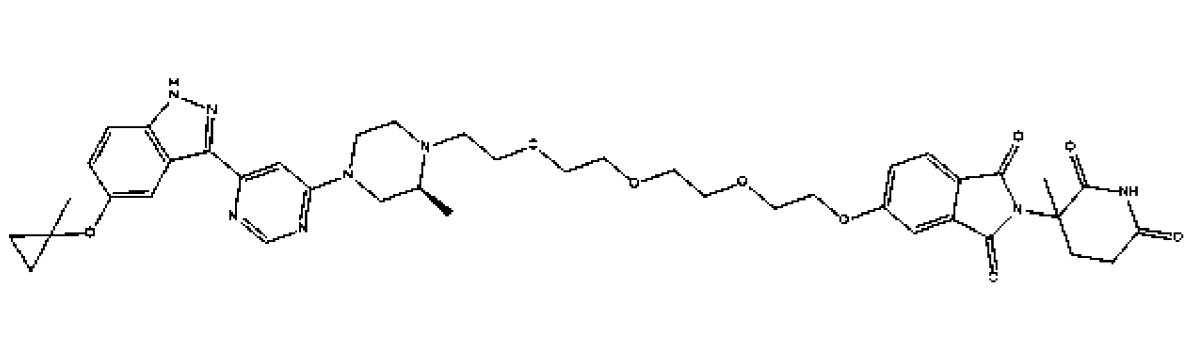
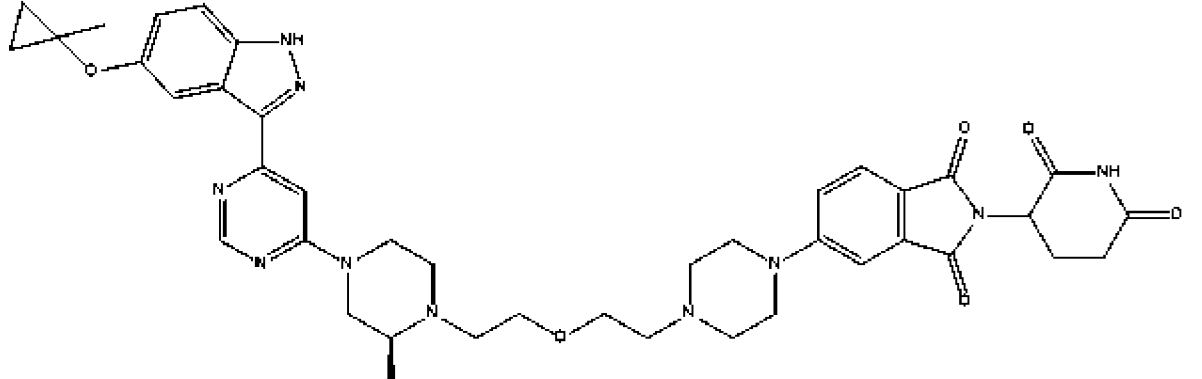
Таблица 1. Примеры бифункциональных соединений по данному раскрытию

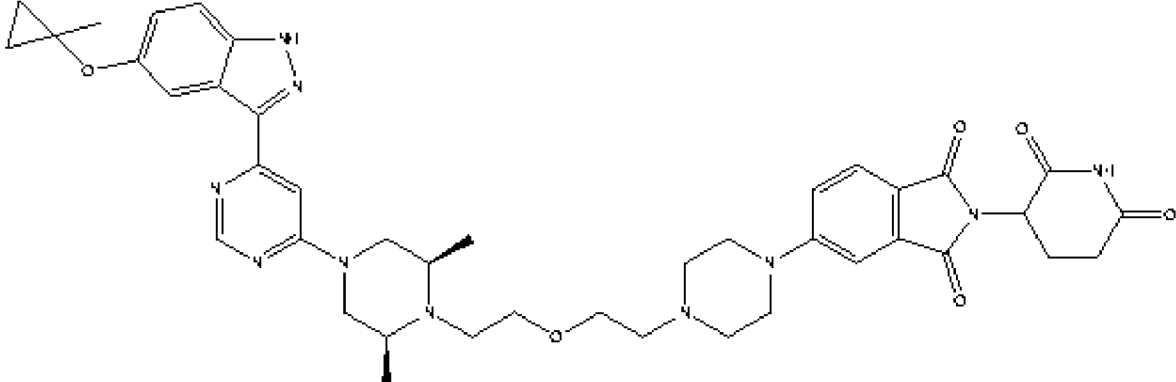
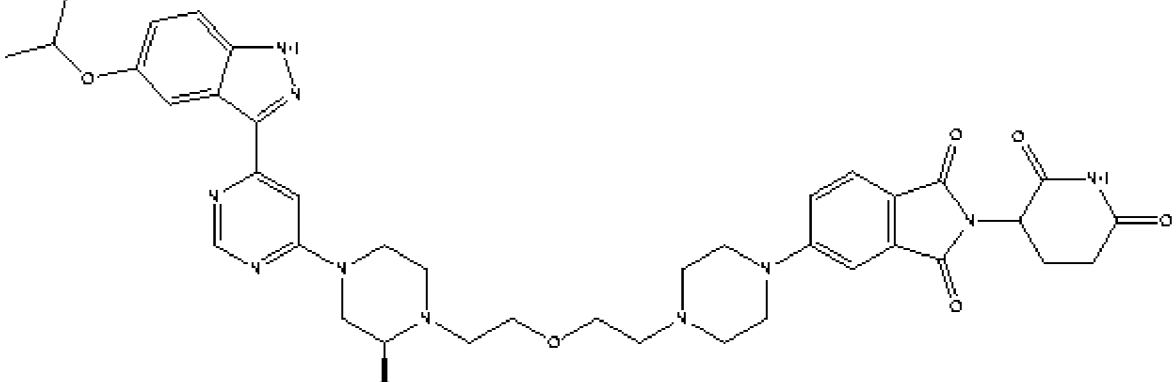
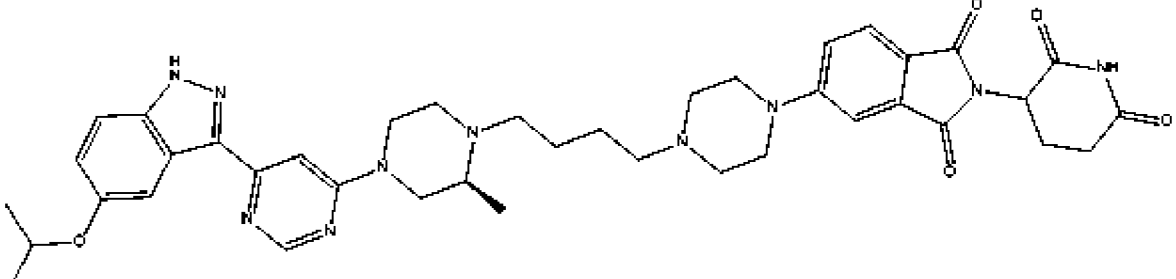
| Пр. № | Химическая структура | Название по IUPAC |
|-------|--|--|
| 1 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиперазин-1-ил}этокс]}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 2 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиперазин-1-ил}этокс]}этокс)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 3 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиперазин-1-ил}этокс]}этокс)этокс]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |

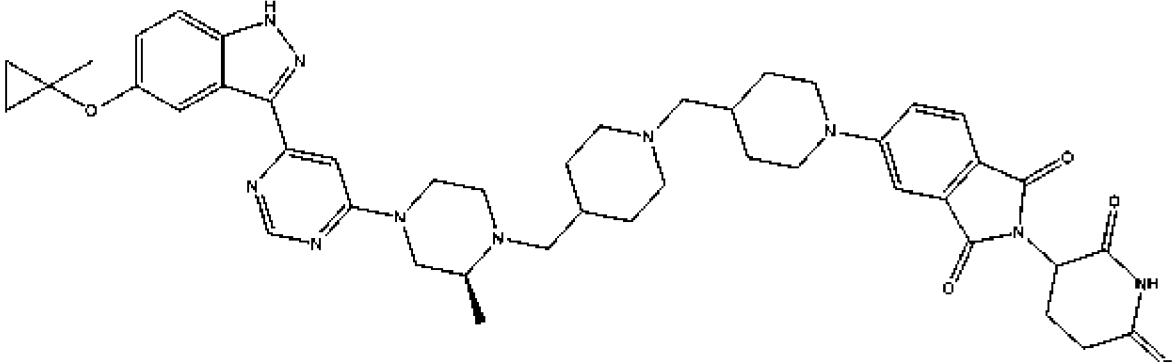
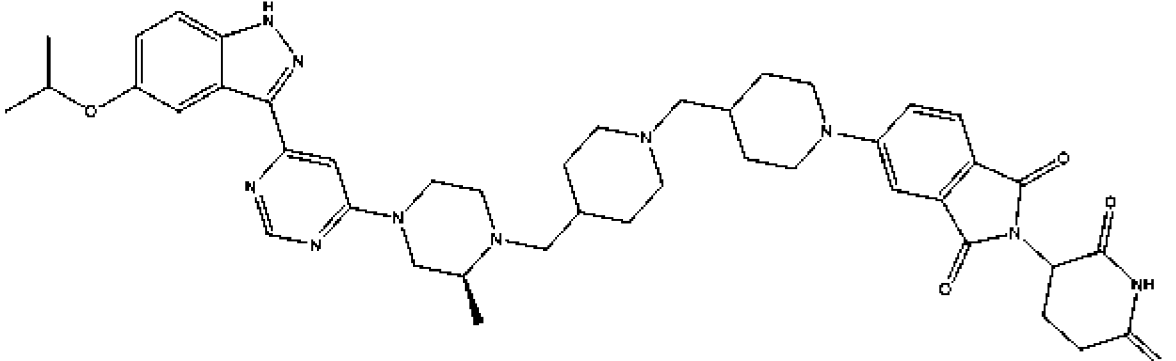
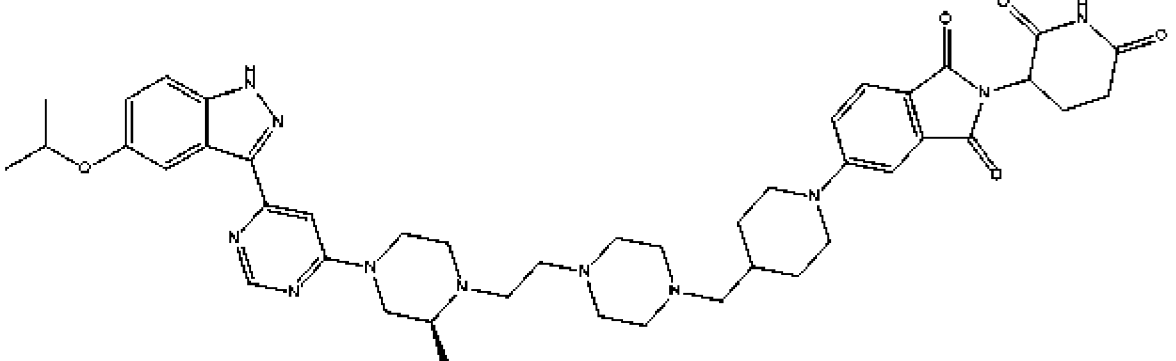
| | | |
|---|---|--|
| 4 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокс)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этокс}этокс}этокс]этокс}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 5 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-({14-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокс)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил}окси)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 6 |  | <p>5-[2-(2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокс)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этокс}этокс}этокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |

| | | |
|----|--|---|
| | | дион |
| 11 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{4-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 12 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{4-[5-(1-метилциклопропоксн)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 13 |  | N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-4-{2-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропоксн)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-бензамид |
| 14 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-4-{4-[6-фтор-5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |

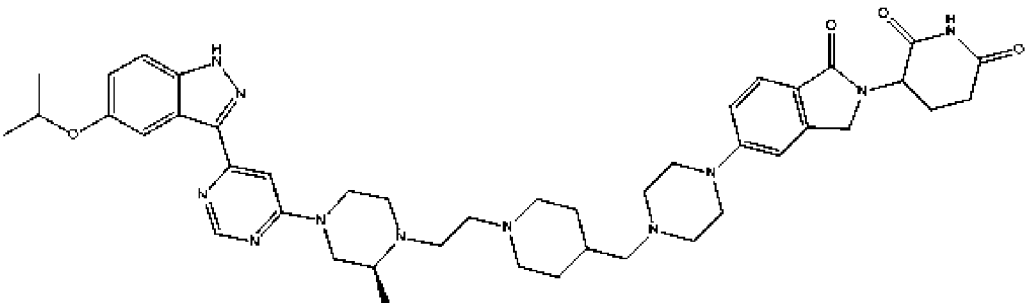
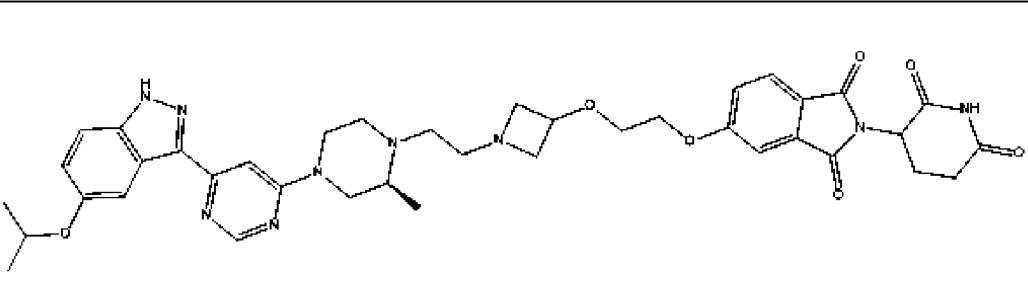
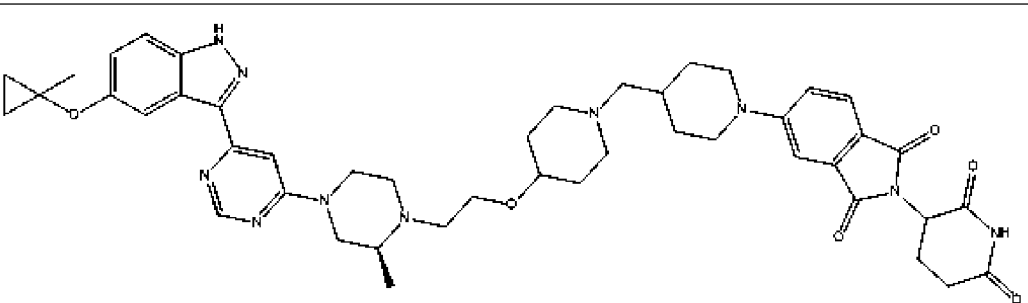
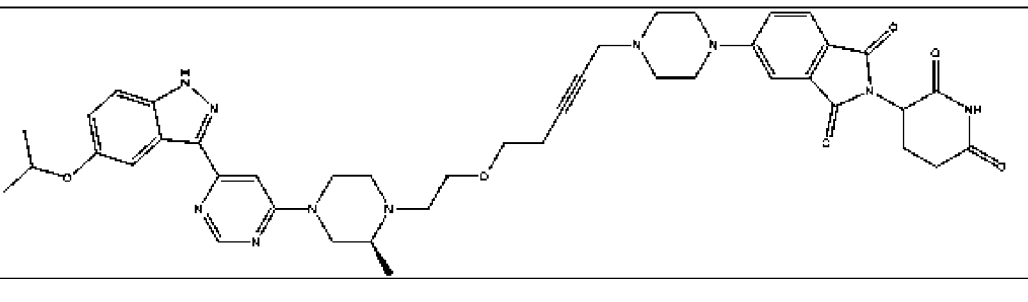
| | | |
|----|---|--|
| 15 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-4-{6-[6-фтор-5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 16 |  | <p>5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-4-{6-[5-(трет-бутоксн)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 17 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(2-(2-(2-(4-(6-(5-(1-метилциклопропоксн)-1H-индазол-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этоксн)этоксн)этоксн)этоксн)изонндолин-1,3-дион</p> |

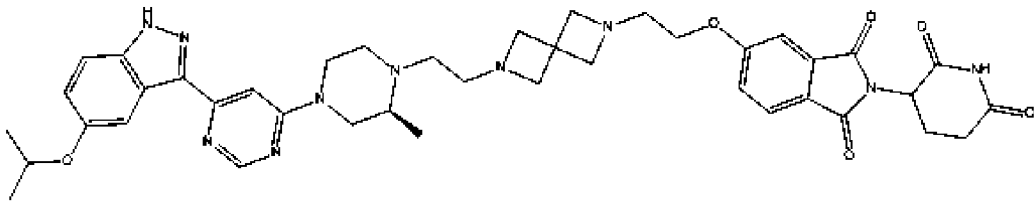
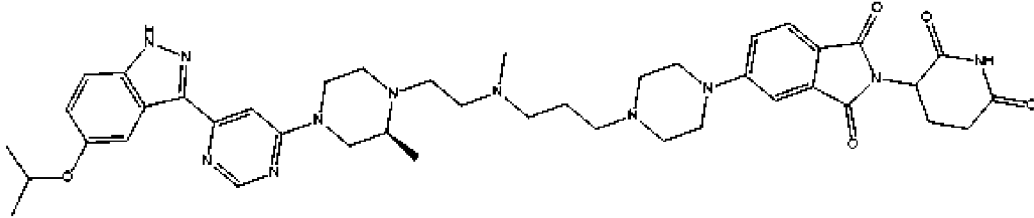
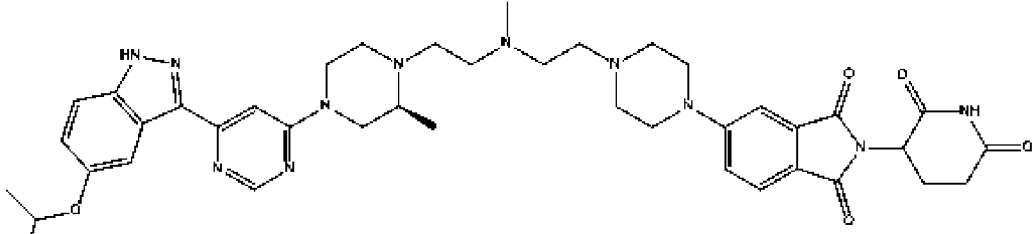
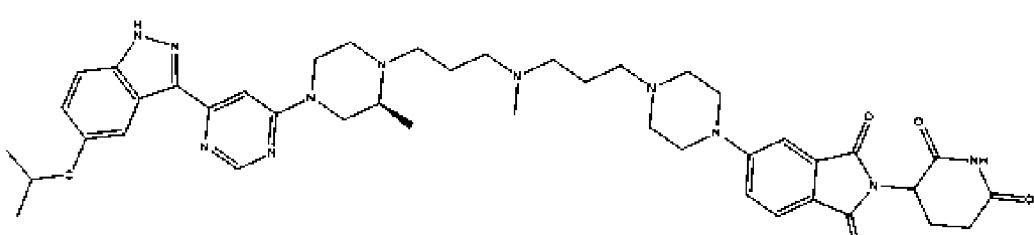
| | | |
|----|--|--|
| 18 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}морфолин-2-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 19 |  | <p>2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[2-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этоксн}этоксн)этоксн]этоксн}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 20 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(2-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этоксн}этил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |

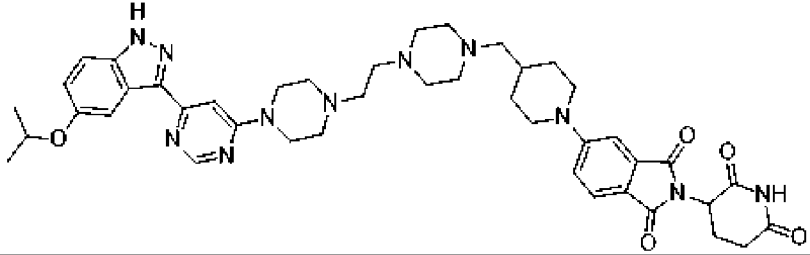
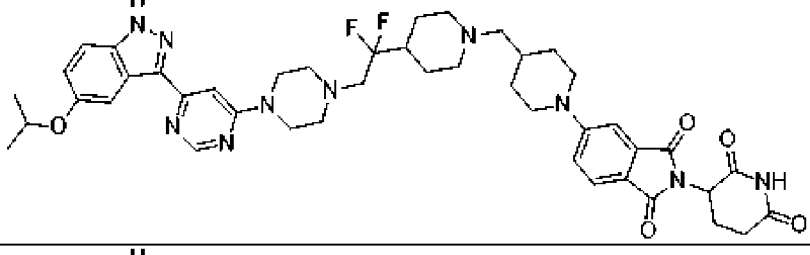
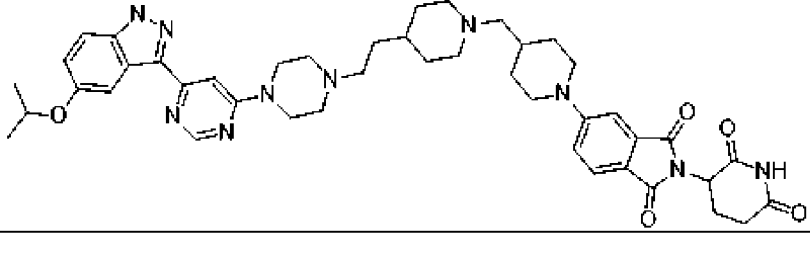
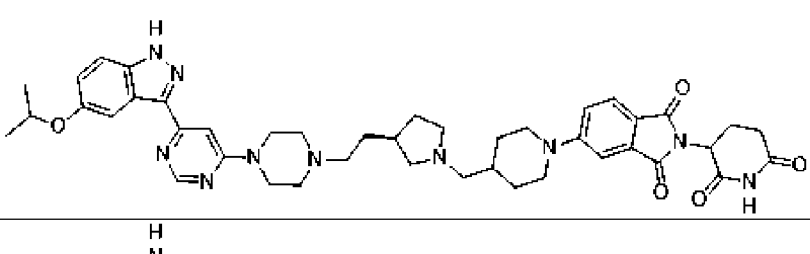
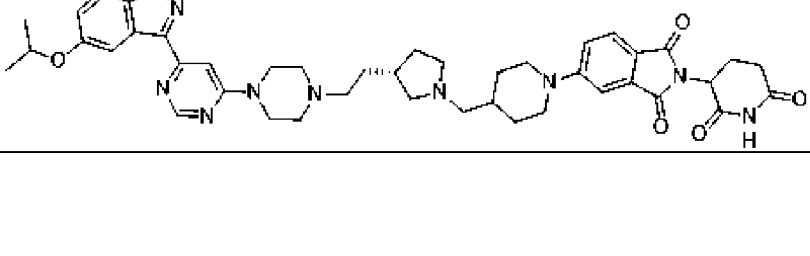
| | | |
|----|--|--|
| 21 |  | <p>5-[4-(2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этокс]этил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 22 |  | <p>2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]этокс]этил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p> |
| 23 |  | <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-{4-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил] пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]бутил}пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |

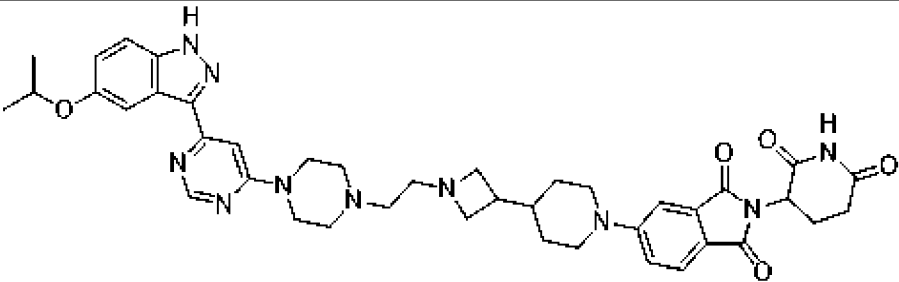
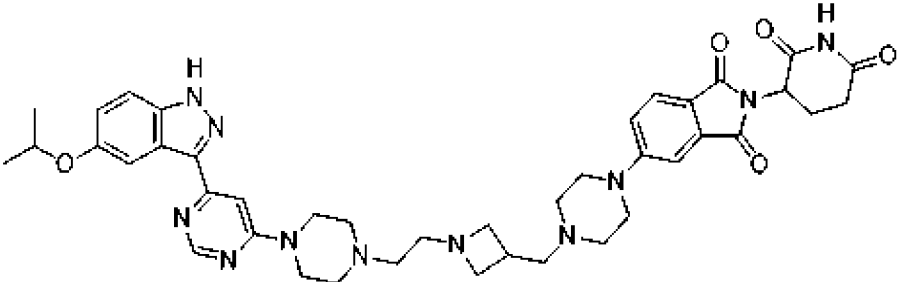
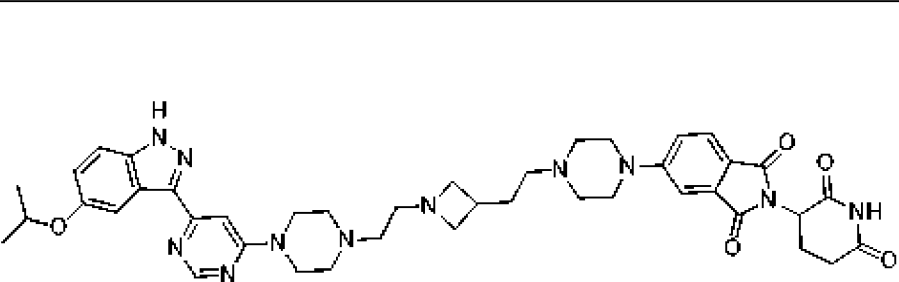
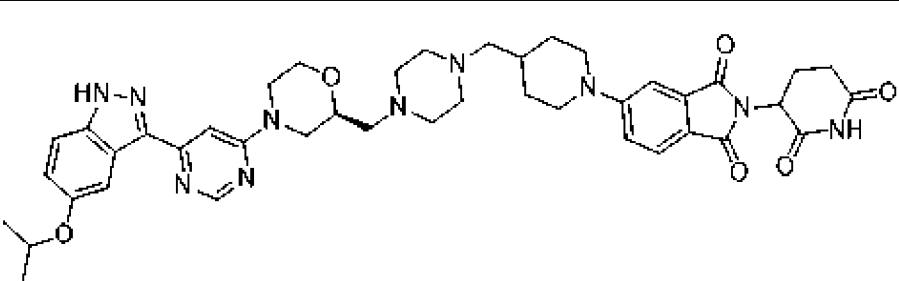
| | | |
|----|--|--|
| 24 |  | <p>2-(2,6-диоксипиперидин-3-ил)-5-{4-[(4-{[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 25 |  | <p>2-(2,6-диоксипиперидин-3-ил)-5-{4-[(4-{[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |
| 26 |  | <p>2-(2,6-диоксипиперидин-3-ил)-5-{4-[(4-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион</p> |

| | | |
|----|--|---|
| 27 | | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-({1-[2-(4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 28 | | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-({1-[2-(4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 29 | | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-({1-[2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона |
| 30 | | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-({1-[2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |

| | | |
|----|--|---|
| 31 |  | 3-(5-{4-[(1-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион |
| 32 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{2-[(1-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этил}азетидин-3-ил)окси}этокс]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 33 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-{4-[(4-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(1-метилциклопропокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этокс]пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 34 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-{5-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил)этокс]пент-2-ин-1-ил}пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |

| | | |
|----|--|--|
| | | дион |
| 35 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(6-{2-[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этил}-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этокс]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 36 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-{3-[метил(2-{[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этил})амино]пропил}пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 37 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-{2-[метил(2-{[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]этил})амино]этил}пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |
| 38 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-{3-[метил(3-{[(2S)-2-метил-4-{6-[5-(пропан-2-илокси)-1H-индазол-3-ил]пиримидин-4-ил}пиперазин-1-ил]пропил})амино]пропил}пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион |

| | | |
|----|--|---|
| 39 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 40 |  | 5-(4-((4-(1,1-дифтор-2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 41 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 42 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-3-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 43 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-3-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |

| | | |
|----|--|---|
| | | ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 44 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)азетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 45 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)азетидин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 46 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(1-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)азетидин-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 47 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |

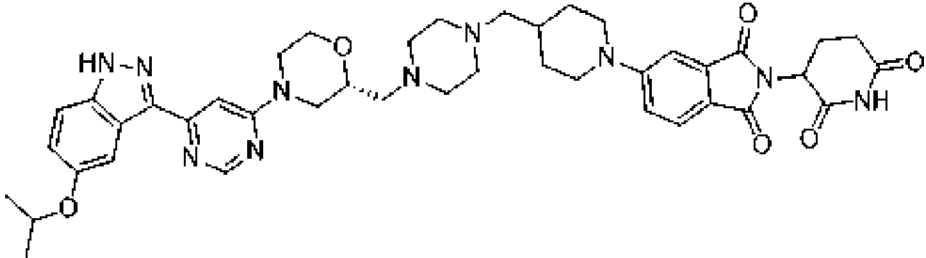
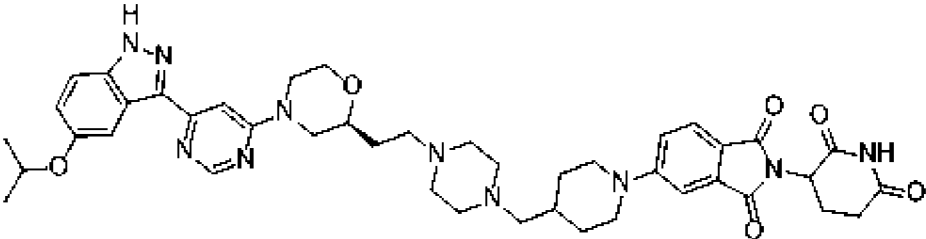
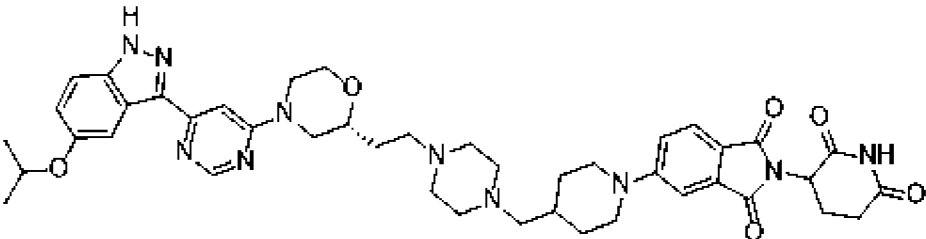
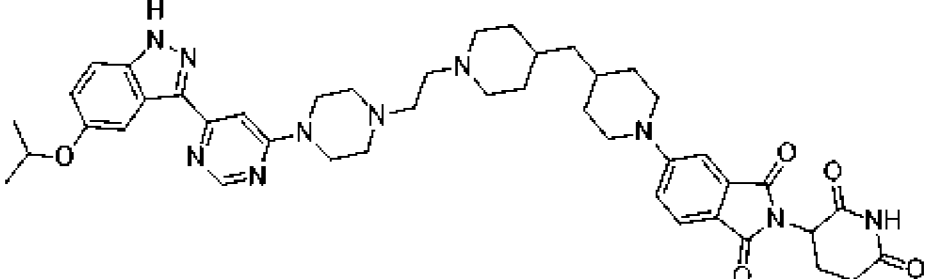
| | | |
|----|--|---|
| 48 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((R)-4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 49 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(2-((S)-4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 50 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(2-((R)-4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |
| 51 |  | 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(2-(4-(6-(5-изопропокси-1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион |

Таблица 2. Разложение и характеристика типичных бифункциональных соединений по данному раскрытию

| Пр. № | ¹ H NMR | Молекулярная масса
(Точная масса) | Среднее Наблюдаемая масса | *G2019S DC50 (нМ) | **G2019S Dmax (%) | *WT DC50 (нМ) | **WT Dmax (%) | *Эндогенный WT DC50 (нМ) | **Эндогенный WT Dmax (%) |
|-------|---|--------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,63 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,35–7,53 (м, 4H), 7,08 (дд, J=9,03, 2,26 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=12,55, 5,52 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,20 (д, J=10,79 Гц, 2H), 3,35–3,46 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,73 (с, 6H), 2,05–2,16 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,27 Гц, 3H), 1,01 (с, 2H), 0,78 (д, J=1,51 Гц, 2H). | 664,72
(664,28) | 665,38 | A | C | A | C | | |
| 2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,62 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,42–7,48 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (дд, J=8,53, 2,26 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,29, 2,26 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=12,67, 5,40 Гц, 1H), 4,30–4,38 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,83–3,89 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,00 (с, 4H), 2,52–2,84 (м, 6H), 2,01–2,12 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,17 (д, J=6,27 Гц, 3H), 1,02 (с, 2H), 0,78 (с, 2H). | 708,78
(708,30) | 709,41 | A | C | A | B | | |
| 3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,25–7,51 (м, 4H), 7,08 (дд, J=9,03, 2,26 Гц, 1H), 5,05 (д, J=12,30 Гц, 1H), 4,24–4,32 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,84–3,93 (м, 2H), 3,58–3,76 (м, 6H), 3,26 (с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,67 (д, J=10,04 Гц, 6H), 2,07 (д, J=5,02 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,27 Гц, 3H), 1,01 (с, 2H), 0,78 (д, J=1,51 Гц, 2H). | 752,83
(752,33) | 753,44 | B | B | A | A | | |
| 4 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,22–7,30 (м, 1H), 7,08 (дд, J=9,03, 2,26 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=12,17, 5,14 Гц, 1H), 4,13–4,28 (м, | 796,88
(796,35) | 797,41 | B | B | A | B | A | B |

| | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 4H), 3,81–3,91 (м, 2H), 3,56–3,73 (м, 10H), 2,93–3,12 (м, 4H), 2,52–2,86 (м, 6H), 2,00 - 2,10 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,27$ Гц, 3H), 1,02 (с, 2H), 0,78 (с, 2H). | | | | | | | | |
| 5 | ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,80–7,70 (м, 1H), 7,49–7,36 (м, 3H), 7,25–7,18 (м, 1H), 7,12 (дд, $J=2,4$, 8,0 Гц, 1H), 5,03–4,98 (м, 1H), 4,28–4,19 (м, 3H), 3,89 (шир. д, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,76–3,54 (м, 16H), 3,51–3,32 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 3,04–2,73 (м, 6H), 2,24–2,14 (м, 1H), 1,62 (м с, 3H), 1,13 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,09–1,05 (м, 2H), 0,80–0,73 (м, 2H). | 840,94
(840,38) | 841,50 | В | А | В | А | | |
| 6 | ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,60 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=9,13$ Гц, 1H), 7,30–7,38 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=8,32$, 2,06 Гц, 1 Гц), 7,06 (дд, $J=9,07$, 2,06 Гц, 1 Гц), 5,06 (дд, $J=12,69$, 5,44 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,33 (д, $J=10,63$ Гц, 1H), 4,15–4,21 (м, 2H), 3,79–3,86 (м, 2H), 3,66–3,62 (м, 2H), 3,59 (д, $J=5,38$ Гц, 4H), 3,02–3,01 (м, 2H), 2,66–2,93 (м, 7H), 2,04–2,14 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,00$ Гц, 6H), 1,01 (с, 2H), 0,77 (с, 2H). | 766,86
(766,34) | 767,35 | А | В | А | В | | |
| 7 | ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,61 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,30–7,47 (м, 3H), 7,21 (дд, $J=8,32$, 2,19 Гц, 1 H), 7,03–7,11 (м, 1 H), 5,07 (дд, $J=12,44$, 5,57 Гц, 1 H), 4,60 (с, 4 H), 4,35 (д, $J=9,76$ Гц, 2H), 4,14–4,21 (м, 2H), 3,75–3,82 (м, 2H), 3,54–3,64 (м, 7H), 3,05 (с, 2H), 2,64–2,92 (м, 6H), 2,06–2,13 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,13$ Гц, 6H), 1,01 (с, 2H), 0,78 (с, 2H). | 810,91
(810,37) | 811,37 | А | В | А | А | | |
| 8 | ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : м.д. 8,63 | 740,82 | 741,20 | В | С | В | С | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | (с, 1H), 8,36 (шир. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,25$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,01$ Гц, 1H), 7,40 (с, 2H), 7,28 (дд, $J=8,32$, 2,06 Гц, 1 Г), 7,07 (дд, $J=9,01$, 2,13 Гц, 1 H), 5,01–5,07 (м, 1 H), 4,62–4,69 (м, 1 H), 4,20–4,31 (м, 4 H), 3,84–3,91 (м, 2 H), 3,64–3,81 (м, 7H), 3,40–3,54 (м, 1H), 3,26–3,27 (м, 1H), 3,20–3,27 (м, 2H), 3,05–3,15 (м, 1H), 2,87–2,98 (м, 2H), 2,60–2,82 (м, 3H), 2,00–2,10 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,00$ Гц, 6H), 1,28 (д, $J=6,25$ Гц, 3 Гц) | (740,33) | | | | | | | |
| 9 | ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : м.д. 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,93 (д, $J=2,13$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=9,01$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, $J=2,13$ Гц, 1 H), 7,25 (дд, $J=8,25$, 2,25 Гц, 1 Г), 7,09 (дд, $J=9,07$, 2,31 Гц, 1H), 4,98–5,07 (м, 1H), 4,68 (дт, $J=12,04$, 6,05 Гц, 1H), 4,24–4,33 (м, 4H), 3,86–3,91 (м, 2H), 3,74–3,84 (м, 2H), 3,65–3,74 (м, 9H), 3,48–3,55 (м, 1 H), 3,41 (м д, $J=12,38$ Гц, 1 H), 3,24 (шир. с, 1 H), 3,15 (шир. д, $J=1,63$ Гц, 1H), 2,92–3,03 (м, 2H), 2,76–2,88 (м, 1H), 2,60–2,75 (м, 2H), 2,01–2,11 (м, 2,63 Гц, 1H), 1,39 (д, $J=6,00$ Гц, 6H), 1,32 (д, $J=6,38$ Гц, 3 H) | 784,87
(784,35) | 785,20 | D | C | D | C | | |
| 10 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 11,00 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33–7,51 (м, 3H), 7,26–7,22 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,03 (дд, $J=12,0$, 5,2 Гц, 1H), 4,71 (дт, $J=12,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,20–4,48 (м, 4H), 3,86–3,94 (м, 2H), 3,54–3,76 (м, 9H), 3,43 (с, 2H), 2,60–3,02 (м, 8H), 2,16–2,24 (м, 1H), 1,40 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,92–1,19 м.д. (м, 6H). | 798,90
(798,37) | 799,20 | B | B | B | B | | |
| 11 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,12 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,80–7,74 (м, 2H), 7,62 (дд, $J=8,4$, 12,4 Гц, 2H), 7,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21–7,18 (м, | 783,88
(783,36) | 784,30 | B | B | D | B | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 2H), 5,04 (дд, $J=5,6,12,8$ Гц, 1H), 4,77–4,71 (м, 1H), 4,46 (д, $J=14,8$ Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,90 (с, 5H), 3,75 (с, 4H), 3,72 (д, $J=3,6$ Гц, 7H), 3,58–3,48 (м, 2H), 2,86–2,58 (м, 4H), 2,06–2,03 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). | | | | | | | | |
| 12 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,24 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=12,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,98–5,08 (м, 1H), 4,76–4,79 (м, 1H), 4,13–4,29 (м, 4H), 3,75–3,92 (м, 4H), 3,64–3,73 (м, 8H), 3,37–3,61 (м, 3H), 3,03–3,25 (м, 3H), 2,56–2,86 (м, 3H), 1,96–2,05 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34–1,40 (м, 3H), 1,00–1,06 (м, 2H), 0,77–0,82 (м, 2H). | 795,89
(795,36) | 796,20 | A | A | A | A | | |
| 13 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,66 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,00$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=8,80$ Гц, 1H), 7,51–7,40 (м, 2H), 7,10 (дд, $J=9,20, 2,40$ Гц, 1H), 6,87–6,75 (м, 2H), 4,74 (дд, $J=12,80, 5,60$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=11,60$ Гц, 2H), 4,20–4,15 (м, 2H), 3,89–3,82 (м, 2H), 3,80–3,71 (м, 2H), 3,70–3,62 (м, 8H), 3,55–3,46 (м, 1H), 3,42–3,36 (м, 1H), 3,29–3,23 (м, 2H), 3,18–3,05 (м, 1H), 2,01–3,86 (м, 2H), 2,83–2,61 (м, 2H), 2,30–2,19 (м, 1H), 2,16–2,02 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,40$ Гц, 3H), 1,06 – 0,99 (м, 2H), 0,81 – 0,75 (м, 2H). | 788,88
(788,37) | 789,30 | B | C | B | C | | |
| 14 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ : 8,50 (с, 1H), 8,22 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37–7,29 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,22 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,04 (ддд, $J=1,6, 5,6, 12,8$ Гц, 1H), 4,66–4,59 (м, 2H), 4,24 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,12 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,89–3,84 (м, 2H), 3,80–3,66 (м, | 801,87
(801,35) | 802,20 | D | B | D | A | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 7H), 3,65 (с, 4H), 3,06 (с, 2H), 2,91 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,84–2,51 (м, 4H), 2,05 (дтд, $J=2,8, 5,6, 12,8$ Гц, 1H), 1,38 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,29 (д, $J=2,4$ Гц, 3H) | | | | | | | | |
| 15 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,50 (шар. с, 1H), 11,12 (шар. с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45–7,43 (м, 2H), 7,37–7,34 (м, 2H), 5,13–5,10 (м, 1H), 4,59–4,56 (м, 1H), 4,29 (шар. с, 2H), 4,07 (шар.с, 2H), 3,78 (шар.с, 2H), 3,58–3,51 (м, 14H), 2,92–2,81 (м, 5H), 2,05 (шар.с, 1H), 1,34 (д, $J=4,0$ Гц, 6H), 1,05 (д, $J=8,0$ Гц, 3H). | 802,86
(802,35) | 803,20 | D | C | D | C | | |
| 16 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ : 11,54 (с, 1H), 10,71–11,03 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39–7,50 (м, 3H), 7,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (дтд, $J=8,0, 2,2$ Гц, 1H), 4,93–5,11 (м, 1H), 4,19–4,34 (м, 4H), 3,90–3,95 (м, 2H), 3,72–3,77 (м, 2H), 3,65–3,71 (м, 4H), 3,57–3,62 (м, 2H), 3,47–3,52 (м, 2H), 3,13–3,29 (м, 1H), 2,79–3,04 (м, 6H), 2,28–2,43 (м, 3H), 2,17–2,25 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,98–0,95 (м, 3H). | 798,90
(798,37) | 799,20 | D | C | D | C | | |
| 17 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ : 8,63 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28–7,48 (м, 3H), 7,03–7,25 (м, 2H), 5,06 (дтд, $J=12,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,26–4,41 (м, 2H), 4,15–4,22 (м, 2H), 4,00 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,77–3,92 (м, 2H), 3,55–3,74 (м, 12H), 3,03–3,14 (м, 1H), 2,61–2,87 (м, 4H), 2,05–2,14 (м, 1H), 1,74–1,87 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 0,96–1,05 (м, 2H), 0,73–0,81 (м, 2H). | 783,84
(783,32) | 784,2 | C | A | B | A | | |

| | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| 18 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,63 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28–7,48 (м, 3H), 7,03–7,25 (м, 2H), 5,06 (дд, J=12,0, 8,0 Гц, 1H), 4,26–4,41 (м, 2H), 4,15–4,22 (м, 2H), 4,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,77–3,92 (м, 2H), 3,55–3,74 (м, 12H), 3,03–3,14 (м, 1H), 2,61–2,87 (м, 4H), 2,05–2,14 (м, 1H), 1,74–1,87 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 0,96–1,05 (м, 2H), 0,73–0,81 (м, 2H). | 783,84
(783,32) | 784,20 | A | A | A | A | | |
| 19 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,61 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=2,1, 8,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,2, 9,1 Гц, 1H), 4,31–4,15 (м, 4H), 3,89–3,80 (м, 2H), 3,73–3,61 (м, 10H), 3,43–3,34 (м, 1H), 3,24–3,02 (м, 3H), 2,86–2,53 (м, 6H), 2,07–1,99 (м, 1H), 1,95 (д, J=1,4 Гц, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,04–0,99 (м, 2H), 0,82–0,74 (м, 2H). | 810,91
(810,37) | 811,20 | B | C | D | C | | |
| 20 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,72 (с, 1H), 8,28 (шпр. с, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42–7,32 (м, 2H), 7,28 (шпр. с, 1H), 7,13 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,06–6,99 (м, 1H), 5,00–4,91 (м, 1H), 4,29–4,11 (м, 2H), 3,64–3,55 (м, 4H), 3,49 (шпр. с, 4H), 3,30 (шпр. с, 1H), 3,03–2,86 (м, 5H), 2,69 (шпр. с, 6H), 2,61–2,43 (м, 3H), 2,15 (шпр. д, J=5,2 Гц, 1H), 1,63 (с, 4H), 1,26 (с, 2H), 1,11–1,04 (м, 5H), 0,82–0,73 (м, 2H). | 776,90
(776,38) | 777,37 | A | B | A | B | | |
| 21 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,60 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,37–7,54 (м, 3H), 7,21 (д, J=2,00 Гц, 1H), 7,04 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,38 (д, J=9,60 Гц, 2H), 3,62 (дд, J=9,60 Гц, 5,60 Гц, 4H), 3,32–3,37 (м, 4H), 3,06–3,17 (м, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,68–2,87 (м, 5H), | 790,93
(790,39) | 791,38 | A | B | A | A | | |

| | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------|--------|---|---|---|---|---|---|
| | 2,62 (м, 6H), 2,06-2,16 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,25 (д, $J=6,00$ Гц, 6H), 1,01 (с, 2H), 0,72-0,82 (м, 2H). | | | | | | | | |
| 22 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,38 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=5,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,60-3,50 (м, 4H), 2,99-2,81 (м, 9H), 2,73 (с, 2H), 2,56 (д, $J=4,4$ Гц, 8H), 2,01 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,07 (д, $J=6,0$ Гц, 3H) | 764,89
(764,38) | 765,40 | В | С | В | С | | |
| 23 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,40 (шир. с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,36 (шир. д, $J=18,0$ Гц, 2H), 7,26 (шир. д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,1, 9,1$ Гц, 1H), 5,07 (шир. д. д., $J=5,4, 12,9$ Гц, 1H), 4,60 (тд, $J=5,9, 12,0$ Гц, 1H), 4,07 (шир. с, 2H), 3,55-3,44 (м, 8H), 3,05-2,81 (м, 5H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,35-2,18 (м, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,46 (шир. с, 4H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 8H), 1,06 (шир. д, $J=6,0$ Гц, 3H) | 748,89
(748,38) | 749,50 | А | В | А | В | | |
| 24 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,00$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,40$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=8,80, 2,00$ Гц, 1 Г), 7,00 (д, $J=2,40$ Гц, 1 H), 6,84 (дд, $J=8,40, 2,00$ Гц, 1 Г), 5,06 (дд, $J=12,40, 5,20$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,21 (с, 5H), 3,01-2,98 (м, 3H), 2,54 - 2,90 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 2,25-1,75 (м, 8H), 1,61 (с, 3H), 1,45 (с, 2H), 1,15 (д, $J=6,00$ Гц, 3H), 1,04-0,97 (м, 2H), | 814,99
(814,43) | 815,42 | А | А | А | В | А | В |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 0,73-0,82 (м, 2H). | | | | | | | | |
| 25 | ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> 4) δ: 8,65 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,76 (шпр. д, J=7,2 Гц, 1H), 5,10 - 5,00 (м, 1H), 4,27 (шпр. т, J=12,0 Гц, 2H), 3,73 (шпр. д, J=4,4 Гц, 3H), 3,61-3,36 (м, 5H), 3,24-3,02 (м, 8H), 2,94-2,64 (м, 7H), 2,35-2,18 (м, 2H), 2,14-1,96 (м, 5H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,80-0,75 (м, 2H) | 802,98
(802,43) | 803,30 | A | A | A | A | | |
| 26 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,78 (шпр. д, J=8,8 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,63-3,48 (м, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 3H), 3,10-2,94 (м, 8H), 2,93-2,78 (м, 7H), 2,76-2,65 (м, 4H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,25 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 3H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,26-1,20 (м, 3H) | 818,00
(817,44) | 818,30 | B | A | B | A | | |
| 27 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,74 (шпр.с, 1H), 8,41 (шпр.с, 1H), 8,08 (шпр.с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 4,95 (дд, J=12,4, 5,6 Гц, 1H), 4,71 (дт, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 3,76 (шпр. с, 4H), 3,48 (шпр. д, J=12,0 Гц, 2H), 3,40 (шпр. д, J=5,2 Гц, 4H), 2,70 - 3,00 (м, 8H), 2,62 (ш с, 4H), 2,57 (ш д, J=5,2 Гц, 4H), 2,50 (шпр. т, J=11,6 Гц, 2H), 2,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,13 (шпр. д, J=5,2 Гц, 1H), 1,90 (шпр.с, 2H), 1,48-1,53 (м, | 803,97
(803,42) | 804,30 | A | A | A | A | | |

| | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 2H), 1,40 (д, $J=6,2$ Гц, 6 H) | | | | | | | | |
| 28 | ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,73 (шпр. с, 1H), 8,48 (шпр. с, 1H), 8,24 (шпр. с, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,36 - 7,50 (м, 2 H), 7,30 - 7,35 (м, 2 H), 7,28 (ш д, $J=2,4$ Гц, 1 H), 7,14 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1 H), 7,05 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1 H), 4,95 (дд, $J=12,4, 5,6$ Гц, 1 H), 3,75 (шпр. с, 4 H), 3,47 (шпр. д, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,39-3,44 (м, 4H), 2,83-3,00 (м, 4H), 2,71-2,82 (м, 4H), 2,60-2,65 (м, 4H), 2,55-2,59 (м, 4H), 2,49 (шпр. т, $J=11,2$ Гц, 3 H), 2,29 (шпр. д, $J=6,8$ Гц, 2 H), 2,14 (шпр. д. д., $J=7,8, 5,2$ Гц, 1 H), 1,63 (с, 3 H), 1,58 (шпр. д, $J=11,2$ Гц, 3H), 1,05-1,11 (м, 2H), 0,76-0,81 (м, 2H) | 815,98
(815,42) | 816,30 | A | A | A | A | | |
| 29 | ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 8,63 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,45 (шпр. с, 1H), 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,3, 9,1$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,5, 12,5$ Гц, 1H), 4,03 (шпр. д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,61 (шпр. т, $J=12,0$ Гц, 3H), 3,50 - 3,44 (м, 4H), 3,36 (ш д, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,27-3,11 (м, 3H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 4H), 2,65-2,60 (м, 4H), 2,50 (шпр. т, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,35 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,15-2,04 (м, 3H), 1,94 (шпр. д, $J=4,3$ Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,52 (шпр. д, $J=13,9$ Гц, 2H), 1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,05-0,99 (м, 2H), 0,80-0,76 (м, 2H) | 830,01
(829,44) | 830,30 | A | A | A | A | | |
| 30 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) : 13,42 (шпр. с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (шпр. д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,3, 8,9$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,3, 12,9$ Гц, 1H), 4,60 (тд | 818,00
(817,44) | 818,40 | A | A | A | A | | |

| | | | | | | | | |
|----|--|--------------------|--------|---|---|---|---|--|
| | J=6,0, 11,9 Гц, 1H), 4,04 (шпр. с, 2H), 2,97 (шпр. д, J=4,1 Гц, 3H), 2,94–2,79 (м, 6H), 2,44–2,36 (м, 11H), 2,23–1,93 (м, 5H), 1,71 (шпр. д, J=10,9 Гц, 2H), 1,55 (шпр. с, 1H), 1,31 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,29–1,09 (м, 4H), 1,07 (шпр. д, J=6,1 Гц, 3H) | | | | | | | |
| 31 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,63 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,37 (шпр. с, 1H), 7,93 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50–7,41 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 3H), 5,10 (дд, J=5,1, 13,4 Гц, 1H), 4,66 (гд, J=6,1, 12,1 Гц, 2H), 4,46–4,33 (м, 2H), 4,03 (шпр. д, J=12,5 Гц, 2H), 3,67–3,56 (м, 3H), 3,37 (шпр. д, J=6,0 Гц, 4H), 3,30–3,15 (м, 3H), 3,10–2,98 (м, 3H), 2,96–2,84 (м, 1H), 2,82–2,68 (м, 3H), 2,67–2,61 (м, 4H), 2,56–2,33 (м, 4H), 2,20–1,90 (м, 4H), 1,61–1,45 (м, 2H), 1,37 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H) | 804,01
(803,46) | 804,40 | B | A | A | A | |
| 32 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,72 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69–7,55 (м, 2H), 7,49 (с, 2H), 7,39 (дд, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=1,9, 9,1 Гц, 1H), 5,09 (дд, J=5,4, 12,6 Гц, 1H), 4,81–4,76 (м, 1H), 4,62 (с, 4H), 4,39–4,33 (м, 2H), 4,24 (с, 3H), 4,03–3,92 (м, 2H), 3,90–3,71 (м, 2H), 3,69–3,46 (м, 4H), 3,29–3,16 (м, 3H), 2,90–2,63 (м, 3H), 2,17–2,06 (м, 1H), 1,55–1,41 (м, 3H), 1,38 (д, J=6,0 Гц, 6H) | 751,85
(751,34) | 752,40 | D | C | D | C | |
| 33 | ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> 4) δ: 8,65 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,11–7,06 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,76 (шпр. д, J=7,2 Гц, 1H), 5,10 - 5,00 (м, 1H), 4,27 (шпр. т, J=12,0 Гц, 2H), 3,73 (шпр. д, J=4,4 Гц, 3H), 3,61–3,36 (м, 5H), 3,24–3,02 (м, 8H), 2,94–2,64 (м, 7H), 2,35–2,18 (м, 2H), 2,14–1,96 (м, 5H), 1,93–1,85 (м, 2H), 1,80–1,68 (м, | 845,02
(844,44) | 845,43 | A | A | B | A | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|--|
| | 1H), 1,60 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,04–0,97 (м, 2H), 0,80–0,75 (м, 2H) | | | | | | | | |
| 34 | ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,3, 8,8, 17,7 Гц, 2H), 5,03 (дд, J=3,3, 5,3, 12,4 Гц, 1H), 4,68 (шпр.с, 1H), 4,34–4,24 (м, 2H), 3,73 (шпр.т, J=5,3 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,48–3,37 (м, 6H), 3,22–3,11 (м, 3H), 2,99 (шпр. д, J=4,0 Гц, 2H), 2,95–2,72 (м, 4H), 2,72–2,62 (м, 6H), 2,51 (шпр. т, J=6,2 Гц, 2H), 2,12–2,02 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,27 (д, J=6,3 Гц, 3H) | 802,94
(802,39) | 803,30 | D | B | C | A | | |
| 35 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,36 (шпр. с, 1H), 11,08 (шпр. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (дд, J=2,1, 8,3 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=5,3, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (тд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,08 (шпр. т, J=4,9 Гц, 2H), 3,97 (шпр. с, 2H), 3,25 (с, 8H), 2,98–2,88 (м, 2H), 2,83 (шпр. д, J=11,9 Гц, 2H), 2,70 (шпр. с, 2H), 2,63 (шпр. д, J=1,8 Гц, 1H), 2,60–2,51 (м, 4H), 2,41–2,37 (м, 1H), 2,31–2,15 (м, 2H), 2,01 (шпр.дд, J=5,4, 10,9 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,0 Гц, 6H), 0,99 (д, J=6,1 Гц, 3H) | 776,90
(776,38) | 777,40 | C | C | C | C | | |
| 36 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41–7,47 (м, 2H), 7,33 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 4,53–4,71 (м, 1H), 4,12–4,25 (м, 2H), 3,39–3,48 (м, 5H), 2,92–3,18 (м, 3H), | 791,96
(791,42) | 792,30 | B | A | B | A | | |

| | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|--------|---|---|---|---|--|
| | 2,69–2,90 (м, 3H), 2,41–2,68 (м, 13H), 2,32 (с, 3H), 2,07–2,15 (м, 1H), 1,72–1,82 (м, 2H), 1,36 (д, $J=8,0$ Гц, 6H), 1,19 (д, $J=8,0$ Гц, 3 H). | | | | | | | |
| 37 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,62 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H), 7,24 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1 Г), 7,09 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1 H), 5,04 (дд, $J=12,0, 4,0$ Гц, 1 H), 4,67 (т, $J=12,0, 4,0$ Гц, 1 Г), 4,00 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,64–3,73 (м, 1H), 3,41–3,57 (м, 9H), 3,08–3,25 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,61–2,91 (м, 12H), 2,01–2,10 (м, 1H), 1,37 (д, $J=4,0$ Гц, 6 H), 1,23 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H). | 777,93
(777,41) | 778,40 | C | B | D | B | |
| 38 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,01$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,05–7,13 (м, 1H), 5,06 (дд, $J=12,00, 4,00$ Гц, 1 H), 4,66 (т, $J=12,00, 4,00$ Гц, 1 Г), 4,11 (д, $J=11,51$ Гц, 2H), 3,41–3,53 (м, 5H), 3,15–3,26 (м, 6H), 3,04 (д, $J=12,00$ Гц, 1H), 2,81–2,94 (м, 5H), 2,64–2,78 (м, 7H), 2,58 (т, $J=6,38$ Гц, 2H), 2,42–2,52 (м, 2H), 2,03–2,14 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,37 (д, $J=4,00$ Гц, 6H), 1,19 (д, $J=4,00$ Гц, 3 H). | 805,99
(805,44) | 806,40 | D | A | C | A | |
| 39 | ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8,76 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,64–7,61 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,0, 9,1$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J=5,6, 12,6$ Гц, 1H), 4,85–4,82 (м, 1H), 4,68 (шпр. д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,44 (шпр. с, 1H), 4,38–4,23 (м, 1H), 4,08 (шпр. д, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,68 (шпр. с, 4H), 3,57 (шпр. с, 4H), 3,24–3,12 (м, 6H), 2,92–2,83 (м, 2H), 2,76 (шпр. д, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,74 – 2,65 | 803,97
(803,42) | 804,6 | B | A | A | A | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|-------|---|---|---|---|--|--|
| | (м, 2H), 2,30 (м д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,15 - 2,07 (м, 2H), 2,03 (шпр. д, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,62-1,43 (м, 4H), 1,38 (д, $J=6,0$ Гц, 8H) | | | | | | | | |
| 40 | ¹ H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 13,41 (шпр. с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,66 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=2,1$, 8,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,3$, 12,9 Гц, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,04 (шпр. д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,69 (шпр. с, 3H), 3,02-2,87 (м, 6H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 5H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,15 (бр д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,01 (шпр. д.д., $J=5,2$, 10,3 Гц, 2H), 1,91-1,70 (м, 7H), 1,50-1,39 (м, 2H), 1,31 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 1,14 (шпр. д, $J=9,8$ Гц, 2H) | 838,96
(838,41) | 839,6 | В | В | В | А | | |
| 41 | ¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ : 8,76 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,26 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=2,1$, 8,6 Гц, 1H), 4,95 (дд, $J=5,4$, 12,3 Гц, 1H), 4,70 (тд, $J=6,1$, 12,1 Гц, 1H), 3,93 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,79 (с, 4H), 3,30-3,21 (м, 2H), 3,03-2,74 (м, 5H), 2,59 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,54 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,46 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,29 (т, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,19-2,09 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 3H), 1,77 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,62-1,49 (м, 5H), 1,39 (д, $J=6,0$ Гц, 8H) | 802,98
(802,43) | 803,4 | В | В | В | В | | |
| 42 | ¹ H ЯМР: 400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,76 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,25 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=2,1$, 8,6 Гц, 1H), 4,95 (дд, $J=5,3$, 12,3 Гц, 1H), 4,71 (квин. д, $J=6,1$, 12,1 Гц, 1H), 3,95 | 788,95
(788,41) | 789,2 | В | В | В | В | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|-------|---|---|---|---|--|--|
| | (шпр. д, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,78 (шпр. с, 4H), 3,65–3,41 (м, 1H), 3,41–3,14 (м, 3H), 3,02–2,69 (м, 8H), 2,66–2,55 (м, 4H), 2,54 – 2,39 (м, 3H), 2,25 (шпр. дд, $J=5,4$, 12,4 Гц, 1H), 2,19–2,12 (м, 1H), 2,11–1,92 (м, 3H), 1,79–1,64 (м, 3H), 1,40 (д, $J=6,0$ Гц, 7H) | | | | | | | | |
| 43 | ^1H ЯМР: (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 8,66 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,36 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=2,1$, 8,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,5$, 12,5 Гц, 1H), 4,67 (пять, $J=6,0$, 12,1 Гц, 1H), 4,10 (шпр. д, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,84 (шпр. с, 4H), 3,75–3,63 (м, 1H), 3,51–3,38 (м, 2H), 3,19–3,13 (м, 2H), 3,04 (шпр. т, $J=11,8$ Гц, 3H), 2,92–2,81 (м, 1H), 2,79–2,68 (м, 6H), 2,60 (шпр. т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,55–2,44 (м, 1H), 2,38–2,28 (м, 1H), 2,16–2,04 (м, 2H), 1,93 (шпр. д, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,86–1,73 (м, 3H), 1,49–1,39 (м, 2H), 1,37 (д, $J=6,0$ Гц, 6H) | 788,95
(788,41) | 789,5 | В | В | В | А | | |
| 44 | ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD- d_4) δ : 8,64 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,22 (шпр. д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=2,1$, 9,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=5,4$, 12,4 Гц, 1H), 4,66 (тд, $J=6,1$, 12,1 Гц, 2H), 4,58 (шпр. с, 3H), 4,20–4,04 (м, 4H), 3,89–3,83 (м, 1H), 3,80 (шпр. с, 4H), 3,00 (шпр. т, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,89 – 2,80 (м, 1H), 2,76 (шпр. д, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,73–2,67 (м, 2H), 2,63 (шпр. с, 4H), 2,10 (шпр. д, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,89 (шпр. с, 1H), 1,80 (шпр. д, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,29–1,19 (м, 2H) | 760,90
(760,38) | 761,4 | В | В | В | В | | |
| 45 | ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD- d_4) δ : 8,64 (с, 1H), 7,93 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, | 775,92
(775,39) | 776,4 | Д | С | В | С | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|-------|---|---|---|---|--|--|
| | $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,3$, 9,1 Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,4$, 12,3 Гц, 1H), 4,66 (тд, $J=6,1$, 12,1 Гц, 2H), 4,60 (шир. с, 2H), 4,20–4,16 (м, 1H), 3,80 (шир. д, $J=4,3$ Гц, 6H), 3,52–3,45 (м, 4H), 3,19–3,11 (м, 1H), 2,88–2,80 (м, 1H), 2,78–2,74 (м, 2H), 2,74–2,71 (м, 2H), 2,69 (шир. д, $J=4,5$ Гц, 1H), 2,64 (шир. д, $J=4,4$ Гц, 10H), 2,13–2,06 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,0$ Гц, 6H) | | | | | | | | |
| 46 | ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD- d_4) δ : 8,65 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,81–7,77 (м, 1H), 7,53–7,50 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=2,3$, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=5,4$, 12,6 Гц, 1H), 4,67 (тд, $J=6,0$, 12,1 Гц, 1H), 4,07 (шир. д. д., $J=7,5$, 12,0 Гц, 1H), 3,91–3,85 (м, 2H), 3,82 (шир. с, 7H), 3,77 (шир. д, $J=3,9$ Гц, 2H), 3,72 (шир. с, 2H), 3,54–3,38 (м, 2H), 3,08–3,01 (м, 4H), 2,93–2,81 (м, 2H), 2,77 (шир. д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,73 (шир. д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,68 (шир. д, $J=5,5$ Гц, 4H), 2,56–2,46 (м, 2H), 2,15–2,04 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,37 (с, 3H) | 789,94
(789,41) | 790,6 | | | A | B | | |
| 47 | ^1H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,77 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,28 (шир. с, 1H), 7,11 (дд, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 4,96 (дд, $J=5,3$, 12,1 Гц, 1H), 4,72 (sp 2 , $J=6,1$ Гц, 1H), 4,42–4,20 (м, 2H), 4,03 (шир. д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,96 (шир. д, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,78 (дт, $J=3,5$, 6,9 Гц, 1H), 3,71–3,60 (м, 1H), 3,11 (шир. т, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,03–2,91 (м, 3H), 2,91–2,76 (м, 4H), 2,70–2,51 (м, 9H), 2,33 (шир. д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,19–2,10 | 790,93
(790,39) | 791,3 | B | B | A | B | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|-------|---|---|---|---|--|--|
| | (м, 1H), 1,94–1,77 (м, 3H), 1,40 (д, $J=6,1$ Гц, 8H) | | | | | | | | |
| 48 | ^1H ЯМР: (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 8,67 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50–7,43 (м, 2H), 7,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,4, 12,4$ Гц, 1H), 4,67 (тд, $J=6,0, 12,1$ Гц, 1H), 4,46 (шир. д, $J=13,4$ Гц, 1H), 4,31 (шир. д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,07 (шир. д, $J=11,0$ Гц, 3H), 3,87 (шир. с, 1H), 3,71 (дт, $J=2,5, 11,6$ Гц, 1H), 3,23–3,07 (м, 2H), 3,07–2,65 (м, 15H), 2,56 (шир. с, 2H), 2,16–2,05 (м, 1H), 2,04–1,86 (м, 3H), 1,37 (д, $J=6,1$ Гц, 8H) | 790,93
(790,39) | 791,3 | A | B | A | B | | |
| 49 | ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl $_3$) δ : 8,77 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=2,1, 8,6$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J=5,3, 12,3$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 4,04–3,90 (м, 3H), 3,70–3,54 (м, 2H), 3,12 (т, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,02–2,66 (м, 16H), 2,31 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,94–1,80 (м, 5H), 1,40 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,35–1,25 (м, 2H). | 804,95
(804,41) | 805,4 | A | B | A | A | | |
| 50 | ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl $_3$) δ : 8,77 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=2,1, 8,6$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J=5,3, 12,3$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 4,04–3,90 (м, 3H), 3,70–3,54 (м, 2H), 3,12 (т, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,02–2,66 (м, 16H), 2,31 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,94–1,80 (м, 5H), 1,40 (д, $J=6,0$ | 804,95
(804,41) | 805,4 | A | A | A | A | | |

| | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------|-------|---|---|---|---|--|--|
| | Гц, 6H), 1,35-1,25 (м, 2H). | | | | | | | | |
| 51 | ¹ H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,76 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,22 (шпр. с, 1H), 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,71 (сш, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (шпр. д, J=13,1 Гц, 2H), 3,76 (шпр. с, 4H), 3,38 (шпр. д, J=11,3 Гц, 2H), 3,00 - 2,68 (м, 12H), 2,61 (шпр. т, J=4,8 Гц, 4H), 2,40 (шпр. т, J=10,5 Гц, 2H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,77 (шпр. д, J=12,8 Гц, 4H), 1,63 (шпр. д, J=3,6 Гц, 1H), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,31-1,18 (м, 4H) | 802,98
(802,43) | 803,4 | В | В | В | В | | |

*Диапазоны DC₅₀: A<10; 10≤B<50; 50≤C<100; D≥100.

**Диапазоны D_{Max}: A≥70; 50≤B<70; C<50

[00293] Описана новая бифункциональная молекула, которая содержит рекрутирующий фрагмент LRRK2 и рекрутирующий фрагмент убиквитинлигазы E3. Бифункциональные молекулы по данному раскрытию активно разрушают LRRK2, что приводит к сильному подавлению клеточной пролиферации и индукции апоптоза. Деградация белка, опосредованная бифункциональными соединениями по данному раскрытию, обеспечивает многообещающую стратегию воздействия на «не поддающиеся лечению» патологические белки с помощью традиционных подходов.

[00294] Предшествующие общие области применения даны только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема данного раскрытия и прилагаемой формулы изобретения. Дополнительные цели и преимущества, связанные с композициями, способами и процессами по данному раскрытию, будут оценены специалистом в данной области техники в свете настоящей формулы изобретения, описания и примеров. Например, различные аспекты и варианты осуществления раскрытия могут быть использованы в многочисленных комбинациях, все из которых явным образом предусмотрены данным описанием. Эти дополнительные аспекты и варианты осуществления явно включены в объем данного раскрытия. Публикации и другие материалы, использованные в данном документе для освещения истории раскрытия и, в отдельных случаях, для предоставления дополнительных подробностей, касающихся практики, включены в качестве ссылки.

[00295] Таким образом, специалисты в данной области распознают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретным вариантам осуществления раскрытия, описанным в данном документе. Такие эквиваленты должны охватываться следующей формулой изобретения. Следует понимать, что подробно изложенные примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приведены в качестве примера всего лишь для иллюстративных целей и никоим образом не считаются ограничивающими раскрытие. В свете этого специалистам в данной области техники будут предложены различные модификации или изменения, которые включены в сущность и объем данной заявки и рассматриваются в объеме прилагаемой формулы изобретения. Например, относительные количества ингредиентов могут быть изменены для оптимизации желаемых эффектов, могут быть добавлены дополнительные ингредиенты и/или аналогичные ингредиенты могут быть заменены одним или более описанными ингредиентами. Дополнительные преимущественные признаки и функциональные возможности, связанные с системами, способами и процессами по данному раскрытию, будут очевидны из прилагаемой формулы изобретения. Более того, специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные методы эксперимента, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления раскрытия, описанных в данном документе. Такие эквиваленты должны охватываться следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

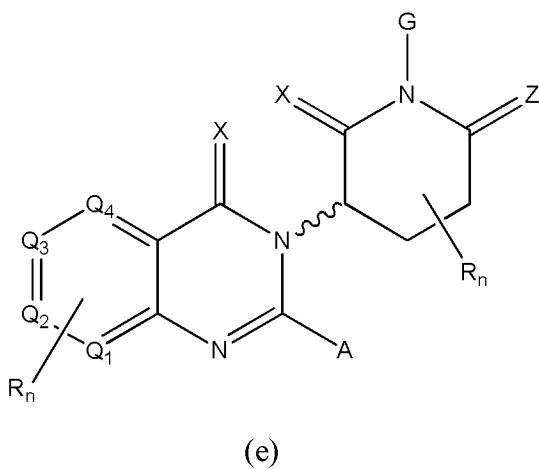
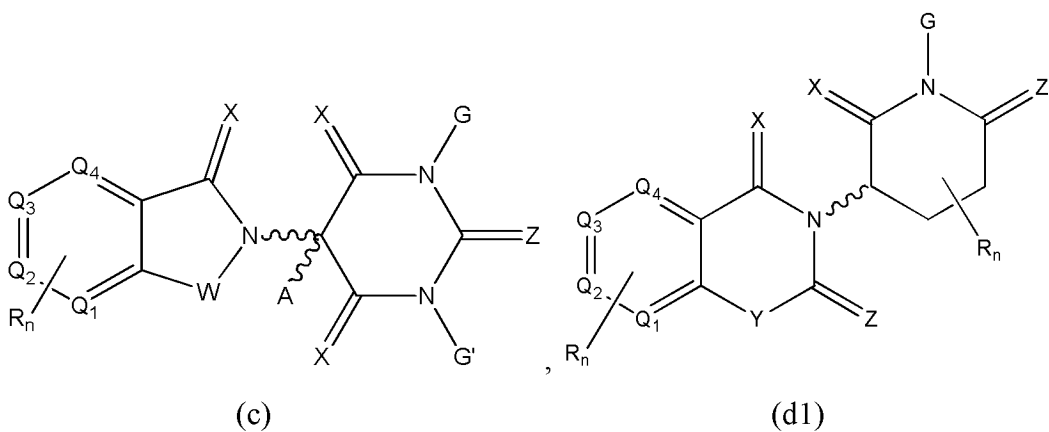
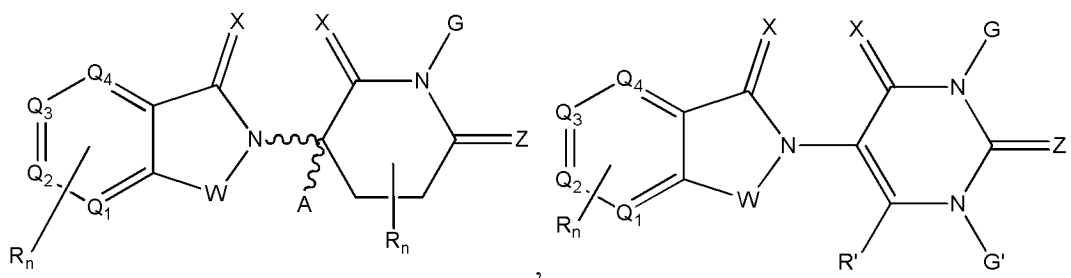
1. Гетеробифункциональное соединение, имеющее химическую структуру:

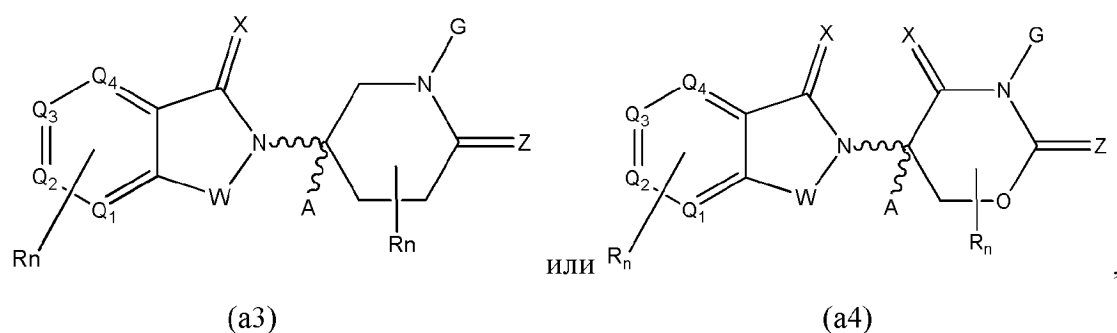
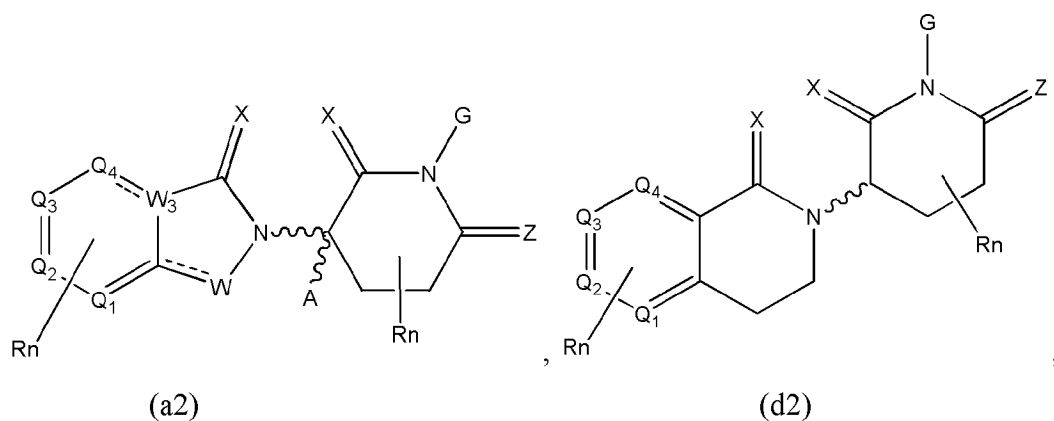
PTM—L—CLM,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

(а) CLM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, который связывает убиквитинлигазу E3 цереблona и представлен химической структурой:





где:

W выбран из группы, состоящей из CH_2 , O, CHR, $\text{C}=\text{O}$, SO_2 , NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W_3 выбран из C или N;

каждый X отсутствует, независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2 ;

Y выбран из группы, состоящей из CH_2 , $-\text{C}=\text{CR}'$, NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z отсутствует, выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2 ;

G и G' независимо выбираются из группы, состоящей из H, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, $\text{R}'\text{OCOOR}$, $\text{R}'\text{OCONR}''$, CH_2 -гетероциклила, необязательно замещенного R' , и бензила, необязательно замещенного R' ;

Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 представляют собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A независимо выбирается из группы H, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

n представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R содержит H, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$, $(-\text{CR}'\text{O})_n\text{R}''$, необязательно замещенный гетероциклил, арил (например, необязательно замещенный C5-C7 арил), необязательно замещенный алкиларил

(например, алкиларил, содержащий по меньшей мере один из необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C5-C7 арила или их комбинации), гетарил, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил (например, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, циклоалкилов (например, C3-C6 циклоалкил) или арилов (например, C5-C7 арил)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил может быть замещен одним или большим количеством галогенов, алкилов, галогеналкилов, фторалкилов, циклоалкилов (например, C3-C6 циклоалкил) или арилов (например, C5-C7 арил)), необязательно замещенный гетероцикл, $-P(O)(OR')R''$, $-P(O)R'R''$, $-OP(O)(OR')R''$, $-OP(O)R'R''$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$, $-NR'SO_2NR'R''$, $-NR'CONR'R''$, $-CONR'COR''$, $-NR'C(=N-CN)NR'R''$, $-C(=N-CN)NR'R''$, $-NR'C(=N-CN)R''$, $-NR'C(=C-NO_2)NR'R''$, $-SO_2NR'COR''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-C(C=N-OR')R''$, $-CR'=CR'R''$, $-CCR'$, $-S(C=O)(C=N-R')R''$, $-SF_5$ и $-OCF_3$, где по меньшей мере один R или W модифицирован для ковалентного присоединения к PTM или L;

каждый из x, y и z независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

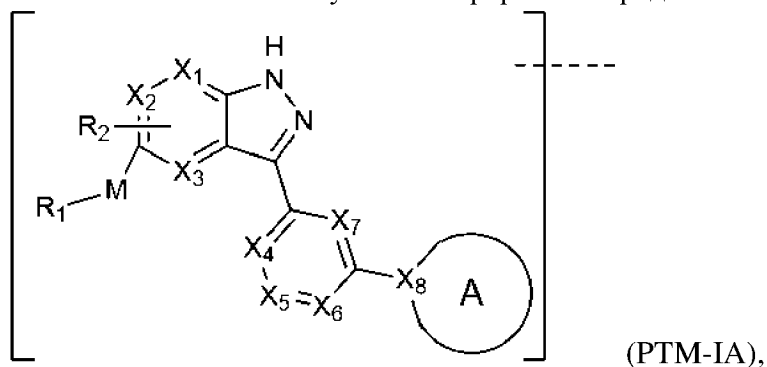
R' и R'' независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла и необязательно замещенного гетероциклила;

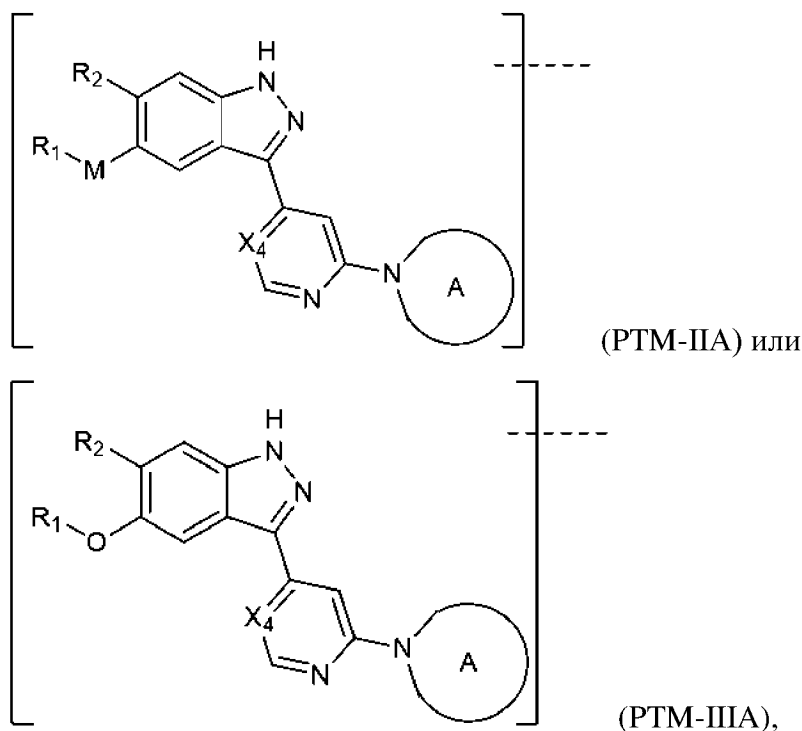
n' представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

 представляет собой одинарную связь или двойную связь; и

 представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической;

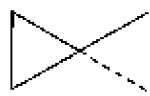
(b) PTM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, нацеленный на богатую лейцином повторную киназу 2 (leucine-rich repeat kinase 2 - LRRK2), который связывается с LRRK2 или ее мутантной формой и представлен химической структурой:





где:

R_1 представляет собой линейный или разветвленный C1-C6 алкил (например, изопропил или трет-бутил), необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C5 циклоалкил, метилированный C3-C5 циклоалкил или



, где пунктирная линия представляет собой точку присоединения к М или атому кислорода PTM), линейный или разветвленный C1-C6 галогеналкил (например, линейный или разветвленный C1-C4 галогеналкил), необязательно замещенный C3-C6 галогенциклоалкил (например, C3-C5 галогенциклоалкил), необязательно замещенный алкилнитрил (например, C1-C4 алкилнитрил), необязательно замещенный C3-C6 циклонитрил (например, C3-C5 циклонитрил);

R_2 представляет собой водород, галоген (например, F, Cl или Br), C1-C3 алкил или C1-C3 фторалкил;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ и X_7 каждый независимо представляет собой CH или N, где X_1, X_2 и X_3 каждый необязательно замещен R_2 , когда CH;

X_8 представляет собой CH, S или N;

М представляет собой CH_2 , NH или O;

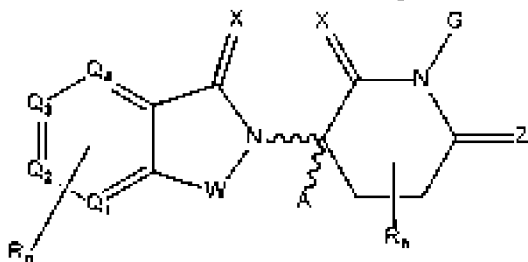


представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S (например, необязательно замещенный одним или большим количеством (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей; и

--- в PTM указывает точку присоединения к L или CLM; и

(с) L представляет собой связь или химическую линкерную группу, которая ковалентно связывает CLM с PTM.

2. Соединение по п. 1, в котором CLM имеет химическую структуру:



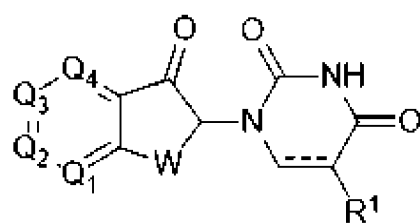
3. Гетеробифункциональное соединение, имеющее химическую структуру:

PTM—L—CLM,

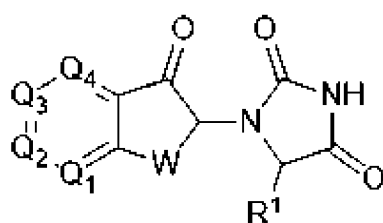
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

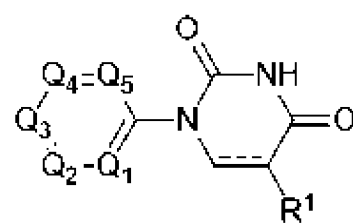
(а) CLM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, который связывает убиквитинлигазу E3 цереблону и представлен химической структурой:



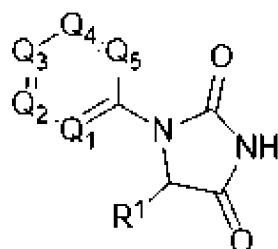
(h)



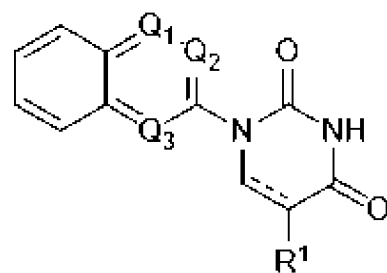
(i)



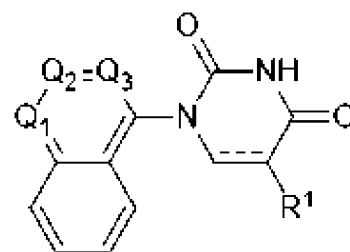
(j)



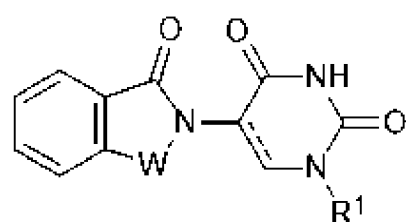
(k)



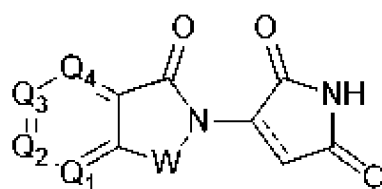
(l)



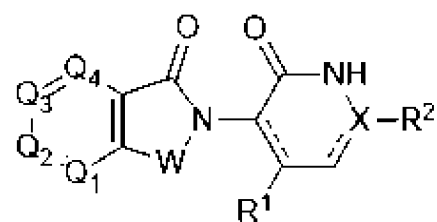
(m)



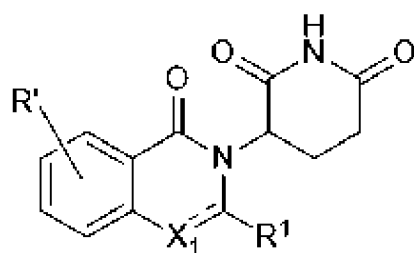
(n)



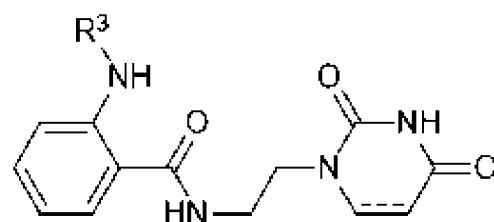
(o)



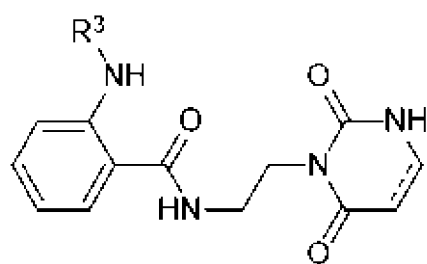
(p)



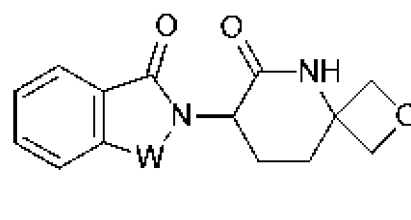
(q)



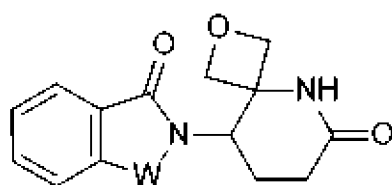
(r)



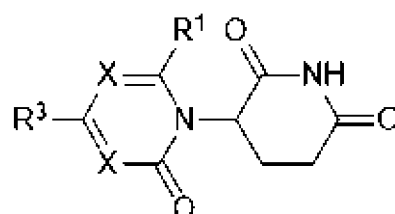
(s)



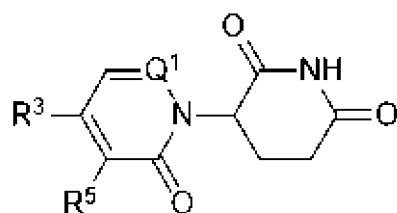
(t)



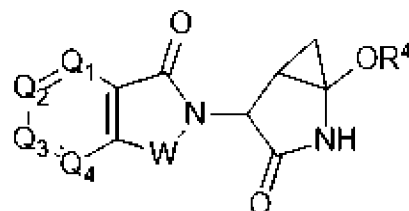
(u)



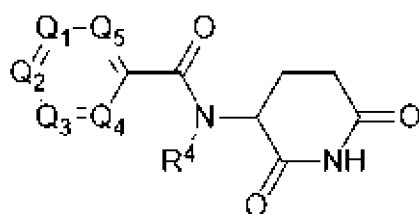
(v)



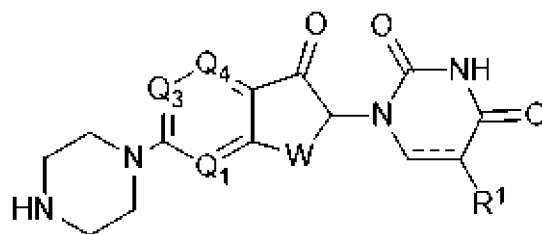
(w)



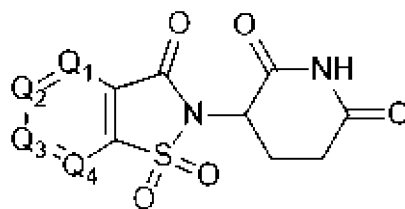
(x)



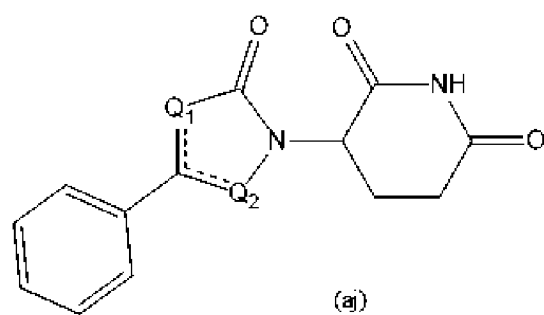
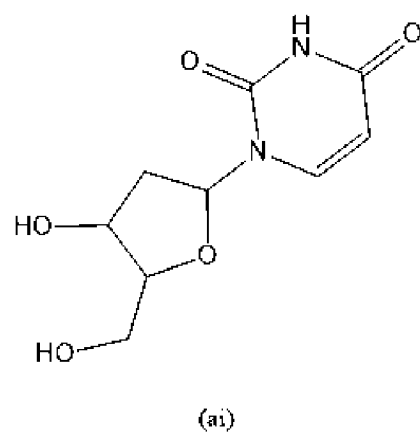
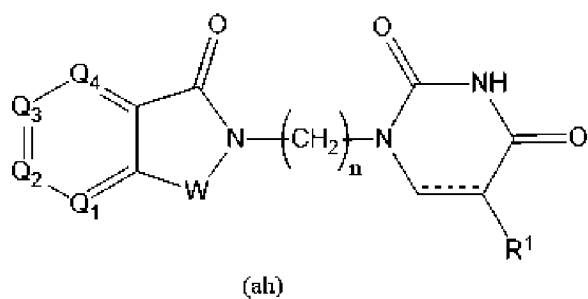
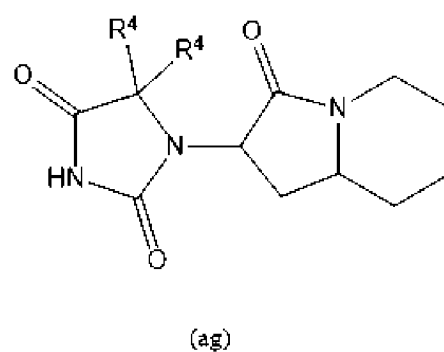
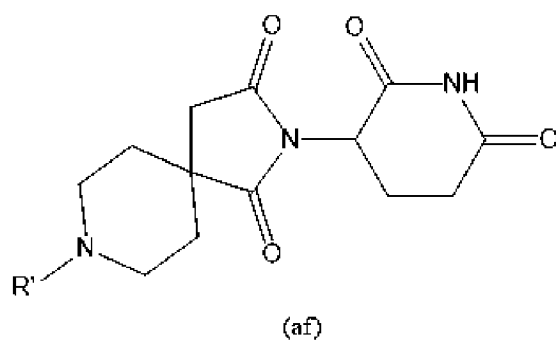
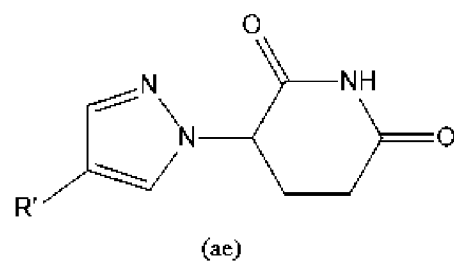
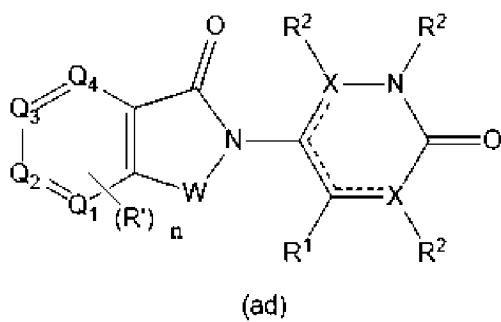
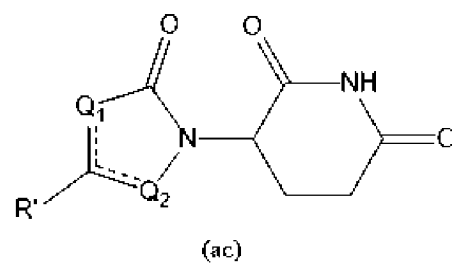
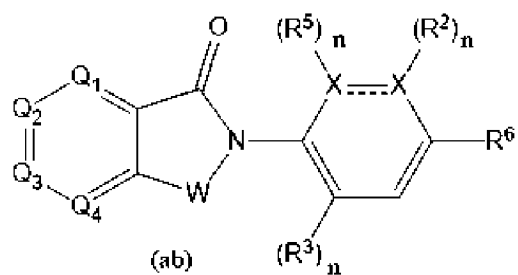
(y)

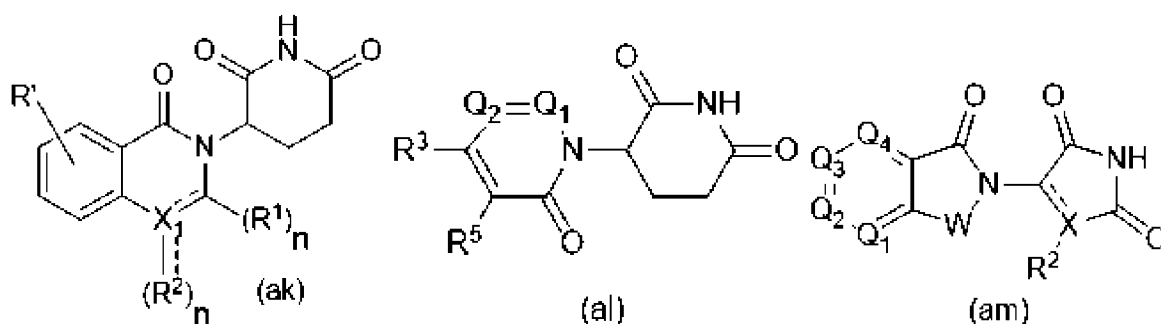


(z)



(aa)





где:

W выбран из группы, состоящей из CH_2 , O, CHR, C=O, SO_2 , NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 каждый независимо представляет собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из R' , N или N-оксида;

R^1 выбран из группы "отсутствует", H, OH, CN, C1-C3 алкил, C=O;

R^2 выбран из группы "отсутствует", H, OH, CN, C1-C3 алкил, CHF_2 , CF_3 , CHO, C(=O)NH_2 ;

R^3 выбран из H, алкила (например, C1-C6 или C1-C3 алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C6 или C1-C3 алкила), алкокси (например, C1-C6 или C1-C3 алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C6 или C1-C3 алкоксила);

R^4 выбран из H, алкила, замещенного алкила;

R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген, $\text{C(=O)R}'$, CN, OH, CF_3 ;

X представляет собой C, CH, C=O или N;

X_1 представляет собой C=O, N, CH или CH_2 ;

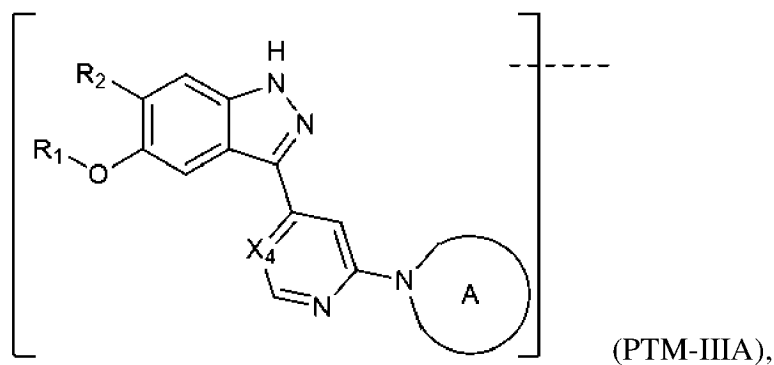
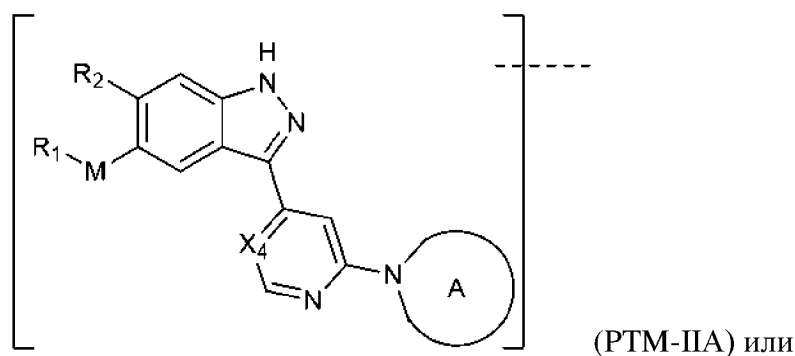
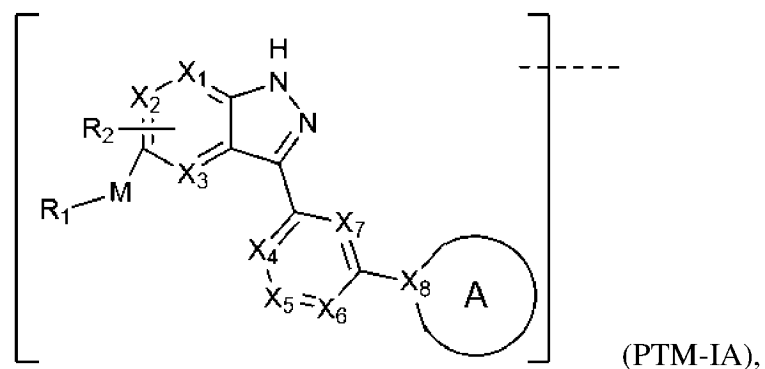
R' выбран из H, галогена, амина, алкила (например, C1-C3 алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C3 алкила), алкокси (например, C1-C3 алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C3 алкоксила), NR^2R^3 , C(=O)OR^2 , необязательно замещенного фенила;

n равно 0-4;

// представляет собой одинарную или двойную связь; и

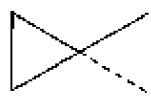
CLM ковалентно присоединен к PTM или L;

(b) PTM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, нацеленный на богатую лейцином повторную киназу 2 (leucine-rich repeat kinase 2 - LRRK2), который связывается с LRRK2 или ее мутантной формой и представлен химической структурой:



где:

R_1 представляет собой линейный или разветвленный C1-C6 алкил (например, изопропил или трет-бутил), необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C5 циклоалкил, метилированный C3-C5 циклоалкил или



, где пунктирная линия представляет собой точку присоединения к М или атому кислорода РТМ), линейный или разветвленный C1-C6 галогеналкил (например, линейный или разветвленный C1-C4 галогеналкил), необязательно замещенный C3-C6 галогенциклоалкил (например, C3-C5 галогенциклоалкил), необязательно замещенный алкилнитрил (например, C1-C4 алкилнитрил), необязательно замещенный C3-C6 циклонитрил (например, C3-C5 циклонитрил);

R_2 представляет собой водород, галоген (например, F, Cl или Br), C1-C3 алкил или C1-C3 фторалкил;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 и X_7 каждый независимо представляет собой CH или N, где X_1 , X_2 и X_3 каждый необязательно замещен R_2 , когда CH;

X_8 представляет собой CH, S или N;

M представляет собой CH_2 , NH или O;

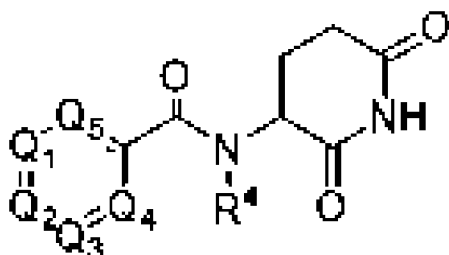


представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S (например, необязательно замещенный одним или большим количеством (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей; и

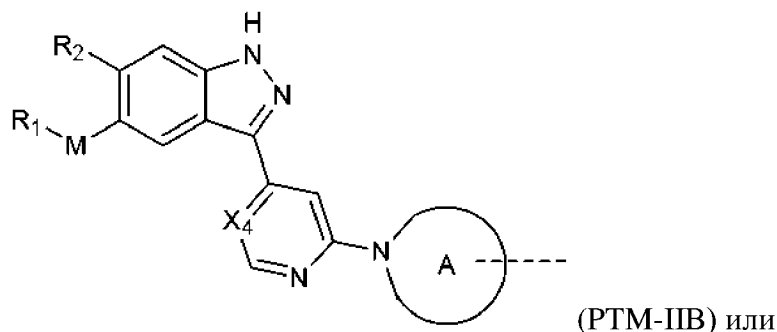
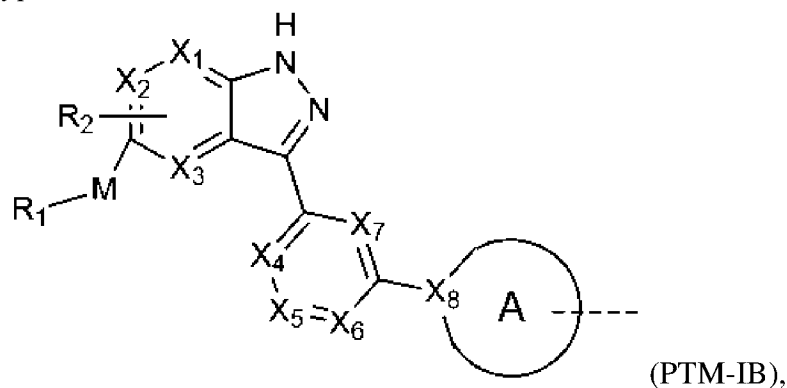
--- в PTM указывает точку присоединения к L или CLM; и

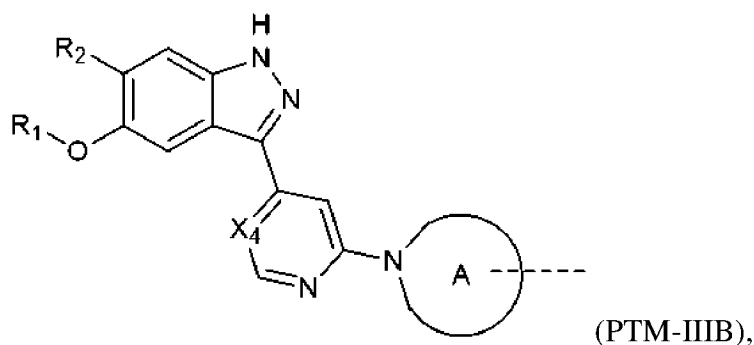
(с) L представляет собой связь или химическую линкерную группу, которая ковалентно связывает CLM с PTM.

4. Соединение по п. 3, в котором CLM представлен химической структурой:



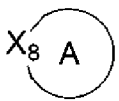
5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором PTM представлен химической структурой:

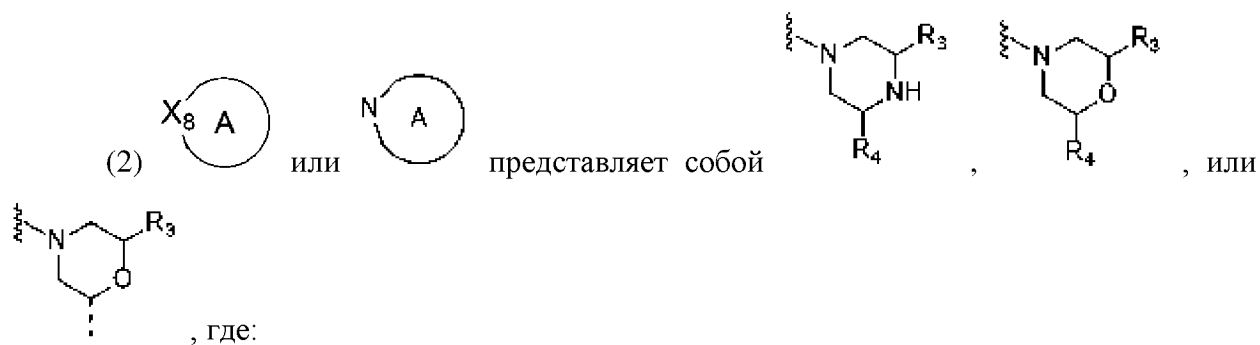




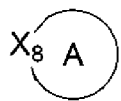
где $\cdots$ в PTM указывает точку присоединения к L или CLM.

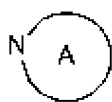
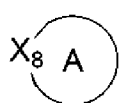
6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором:

(1)  или  включает в себя 1-4 заместителя, каждый из которых независимо выбран из галогена, OH, NH₂, N(C1-C3 алкила)₂, линейного или разветвленного C1-C4 алкила (например, метила или этила), линейного или разветвленного C1-C4 гидроксиалкила, линейного или разветвленного C1-C4 алкокси и линейного или разветвленного C1-C4 галогеналкила)



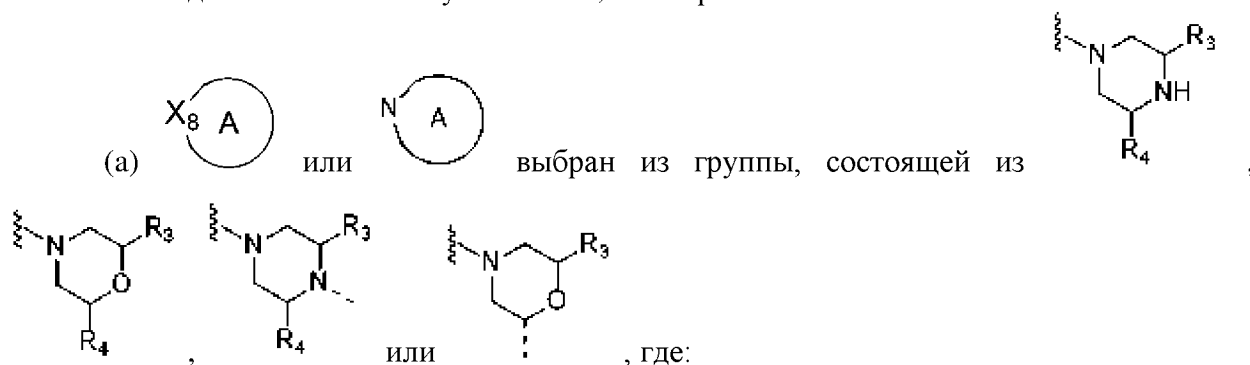
R₃ и R₄ каждый независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, N(C1-C3 алкила)₂, линейного или разветвленного C1-C4 алкила, линейного или разветвленного C1-C4 гидроксиалкила, линейного или разветвленного C1-C4 алкокси и линейного или разветвленного C1-C4 галогеналкила;

$\cdots$ — указывает точку присоединения  или  (т.е. точку присоединения 6-членного гетероарила к PTM); и

$\cdots$ указывает точку присоединения к L или CLM, а если не присутствует,  или  присоединен к L или CLM через атом 6-членного гетероциклоалкила или циклоалкила (например, углерод или азот), R₃ или R₄; или

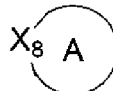
(3) их комбинация.

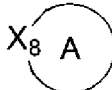
7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором:



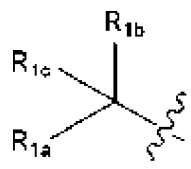
R_3 представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C3 алкил (например, метил);

R_4 представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C3 алкил (например, метил);

 указывает точку присоединения  или  (т.е. точку присоединения 6-членного гетероарила PTM); и

 указывает точку присоединения к L или CLM, а если не присутствует, 

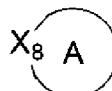
или  присоединен к L или CLM через атом 6-членного гетероциклоалкила (например, углерод или азот 6-членного гетероциклоалкила), R_3 или R_4 ;

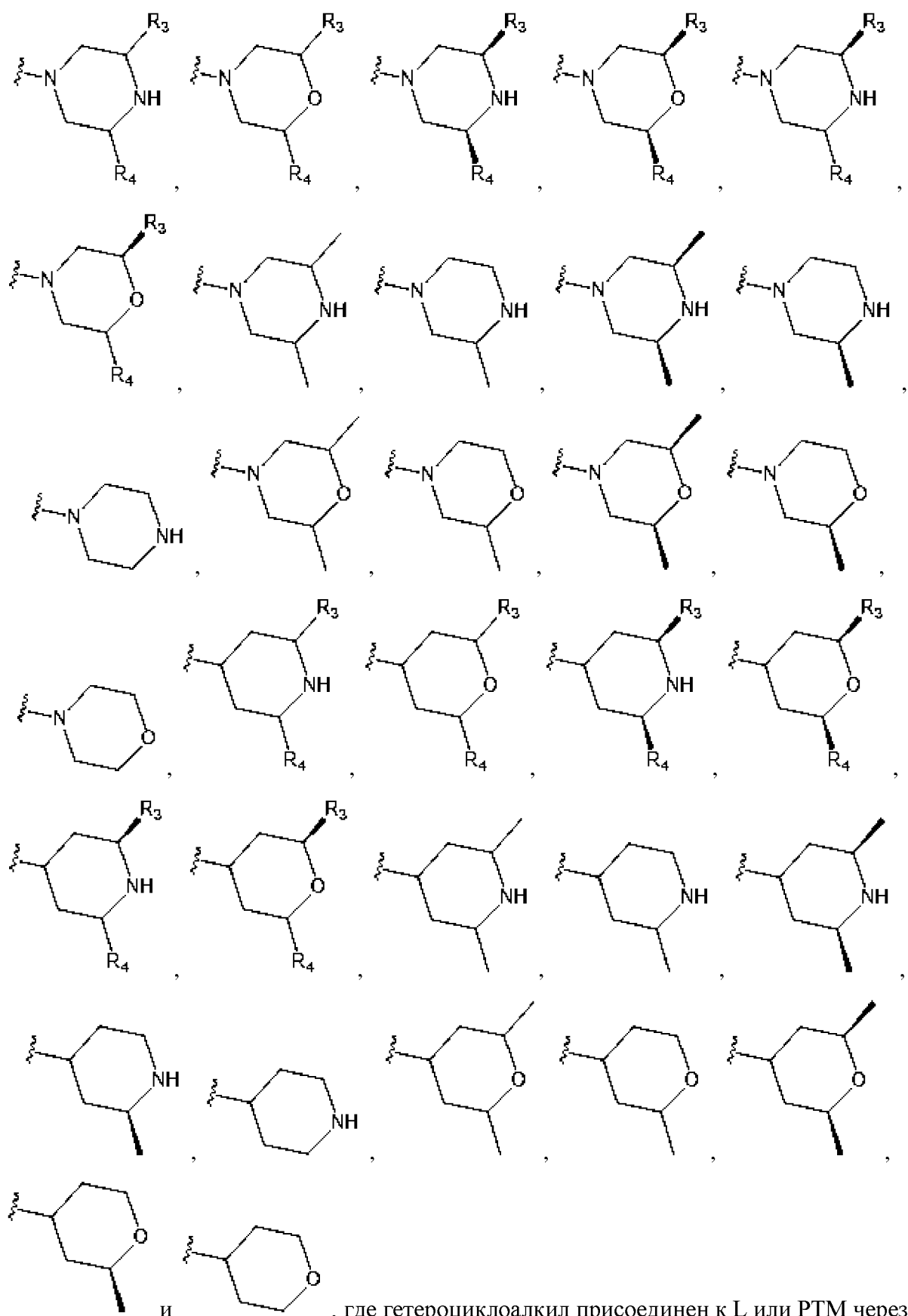
(b) R_1 представляет собой , где: R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} каждый независимо представляет собой H или линейный или разветвленный C1-C2 алкил, каждый необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или нитрильных групп; или R_{1a} или R_{1b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C3-C6 циклоалкил, который необязательно замещен одним или большим количеством C1-C3 алкилов, нитрильных групп или галогенов; или

(c) R_2 представляет собой H или F; или

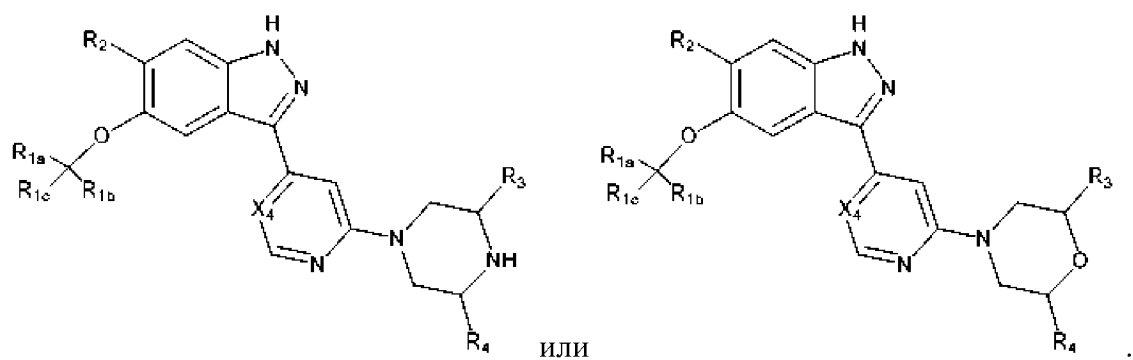
(d) их комбинация.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором

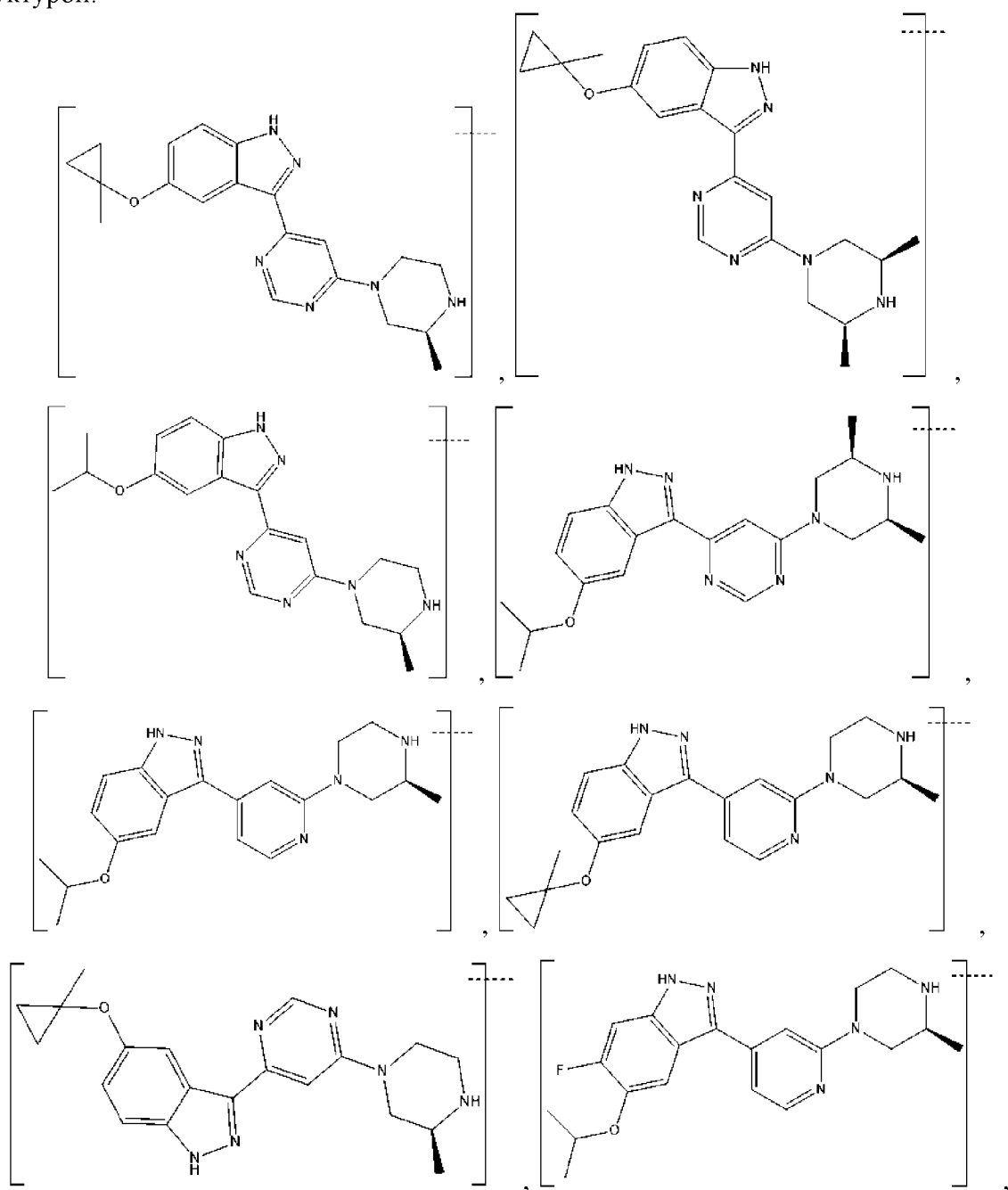
 или  выбран из группы, состоящей из:

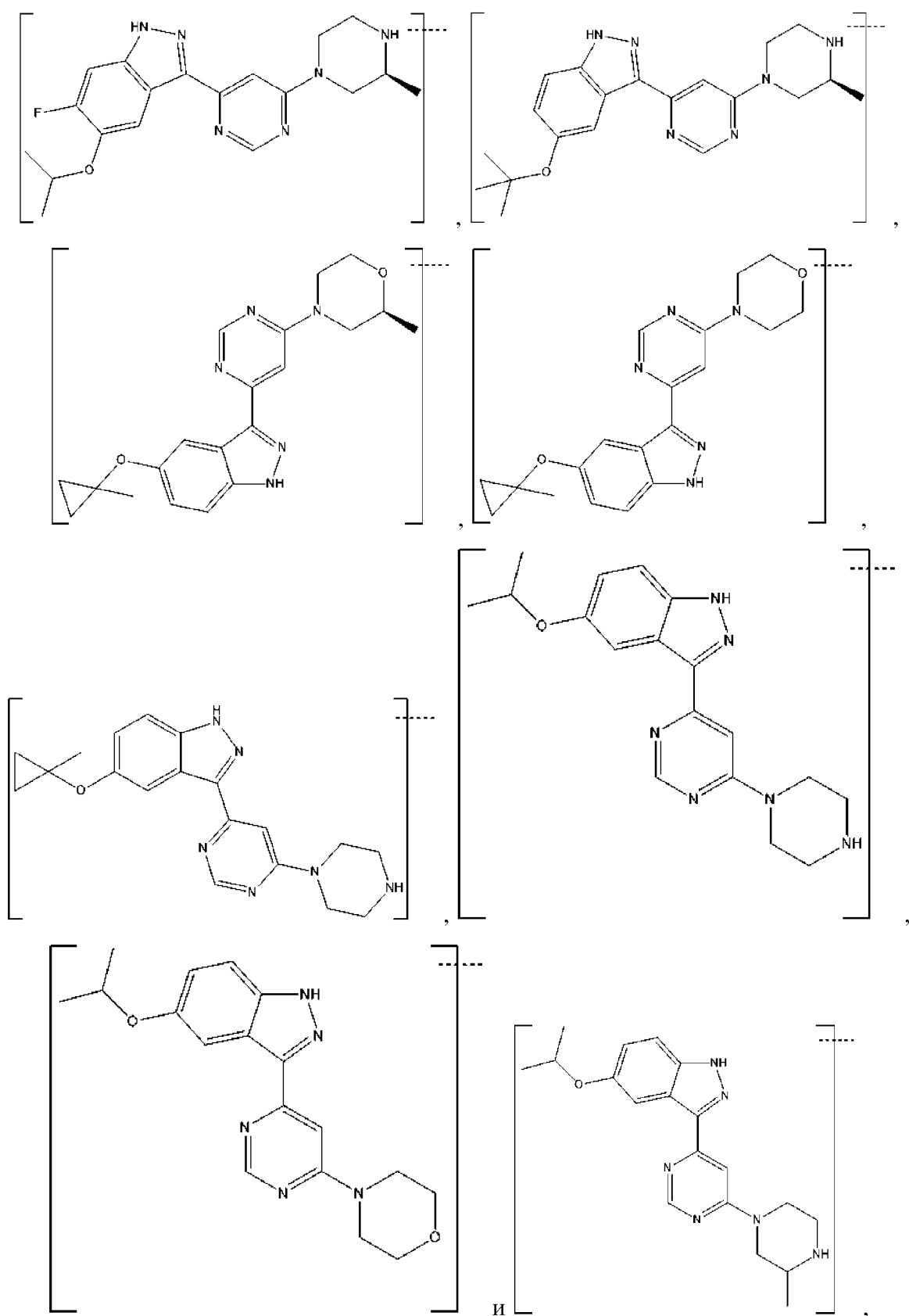


9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором PTM представлен химической структурой:



10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором РТМ представлен химической структурой:





где:

пунктирная линия указывает место присоединения L или CLM; и
каждый PTM связан по крайней мере с одним L или CLM.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором L содержит химическую структурную единицу, представленную формулой:

$-(A^L)_{q-}$,

где:

$-(A^L)_{q-}$ представляет собой группу, которая присоединена к CLM и PTM;

q представляет собой целое число, большее или равное 1;

каждый A^L независимо выбран из группы, состоящей из $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2 , NR^{L3} , SO_2NR^{L3} , $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, $C\equiv C$, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11} циклоалкила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{5-13} спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{3-11} гетероциклила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C_{5-13} спирогетероциклила, необязательно замещенного 1-8 R^{L1} и/или R^{L2} группами, арила, необязательно замещенного 0-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, и гетероарила, необязательно замещенного 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, где R^{L1} или R^{L2} каждый независимо необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 R^{L5} группами; и

R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} и R^{L5} каждый независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, OC_{1-8} алкил, SC_{1-8} алкил, NHC_{1-8} алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, C_{3-11} циклоалкил, арил, гетероарил, C_{3-11} гетероциклил, OC_{3-8} циклоалкил, SC_{3-8} циклоалкил, NHC_{3-8} циклоалкил, $N(C_{3-8}циклоалкил)_2$, $N(C_{3-8}циклоалкил)(C_{1-8}алкил)$, OH, NH_2 , SH, $SO_2C_{1-8}алкил$, $P(O)(OC_{1-8}алкил)(C_{1-8}алкил)$, $P(O)(OC_{1-8}алкил)_2$, $CC-C_{1-8}алкил$, CCH, $CH=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=C(C_{1-8}алкил)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}алкил)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}алкил)_2$, $COC_{1-8}алкил$, CO_2H , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , $SO_2NHC_{1-8}алкил$, $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $SONHC_{1-8}алкил$, $SON(C_{1-8}алкил)_2$, $CONHC_{1-8}алкил$, $CON(C_{1-8}алкил)_2$, $N(C_{1-8}алкил)CONH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)CON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH(C_{1-8}алкил)$, $NHCON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NH SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NH SO_2NH_2$.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором линкер (L) включает в себя необязательно замещенный C_{1-50} алкил (например, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} , C_{26} , C_{27} , C_{28} , C_{29} , C_{30} , C_{31} , C_{32} , C_{33} , C_{34} , C_{35} , C_{36} , C_{37} , C_{38} , C_{39} , C_{40} , C_{41} , C_{42} , C_{43} , C_{44} , C_{45} , C_{46} , C_{47} , C_{48} , C_{49} или C_{50} алкил), где каждый углерод необязательно замещен или заменен (1) гетероатомом, выбранным из атомов N, O, S, P или Si, который имеет подходящее число атомов водорода, замещений или того и другого для полной валентности, (2) необязательно замещенным циклоалкилом или бициклическим циклоалкилом, (3) необязательно замещенным гетероциклоалкилом или бициклическим гетероциклоалкилом, (4) необязательно замещенным арилом или бициклическим арилом или (5) необязательно замещенным гетероарилом или бициклическим гетероарилом, при условии что отсутствует связь между гетероатомом и гетероатомом (например, ни один гетероатом не связан ковалентно или не расположен смежно).

13. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором линкер (L) включает в себя необязательно замещенный C₁-C₅₀ алкил (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉ или C₅₀ алкил), где:

каждый углерод необязательно замещен или заменен CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкилом, необязательно замещенным 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₅₋₁₃спироциклоалкилом, необязательно замещенным 1-9 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₃₋₁₁гетероциклилом, необязательно замещенным 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, C₅₋₁₃спирогетероциклилом, необязательно замещенным 1-8 R^{L1} и/или R^{L2} группами, арилом, необязательно замещенным 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, или гетероарилом, необязательно замещенным 1-6 R^{L1} и/или R^{L2} группами, где R^{L1} или R^{L2} каждый независимо необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 R^{L5} группами; и

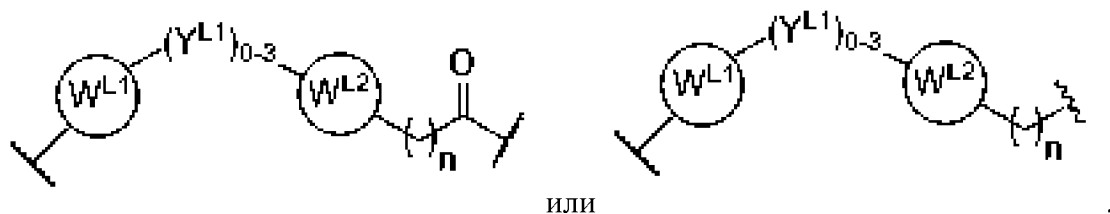
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₈алкил, OC₁₋₈алкил, SC₁₋₈алкил, NHC₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, C₃₋₁₁циклоалкил, арил, гетероарил, C₃₋₁₁гетероциклил, OC₃₋₈циклоалкил, SC₃₋₈циклоалкил, NHC₃₋₈циклоалкил, N(C₃₋₈циклоалкил)₂, N(C₃₋₈циклоалкил)(C₁₋₈алкил), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈алкил, P(O)(OC₁₋₈алкил)(C₁₋₈алкил), P(O)(OC₁₋₈алкил)₂, CC-C₁₋₈алкил, CCH, CH=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=C(C₁₋₈алкил)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈алкил)₃, Si(OH)(C₁₋₈алкил)₂, COC₁₋₈алкил, CO₂H, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈алкил, SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, SONHC₁₋₈алкил, SON(C₁₋₈алкил)₂, CONHC₁₋₈алкил, CON(C₁₋₈алкил)₂, N(C₁₋₈алкил)CONH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)CON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH(C₁₋₈алкил), NHCON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈алкил)SO₂NH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈алкил), NH SO₂N(C₁₋₈алкил)₂ или NH SO₂NH₂.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором L включает в себя необязательно замещенный C₆-C₃₀ алкил (например, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉ или C₃₀ алкил), где каждый углерод необязательно замещен или заменен (1) гетероатомом, выбранным из атомов O, N, S, P или Si, который имеет подходящее число атомов водорода, замещений или того и другого до полной валентности, (2) необязательно замещенным циклоалкилом или бициклическим циклоалкилом, (3) необязательно замещенным гетероциклоалкилом или бициклическим гетероциклоалкилом, (4) необязательно замещенным арилом или бициклическим арилом или (5) необязательно замещенным гетероарилом или бициклическим гетероарилом, при условии что отсутствует связь между гетероатомом и гетероатомом (например, ни один гетероатом не связан ковалентно или не расположен смежно).

15. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой -(A^L)_q-, где A представляет

собой химический фрагмент, а q представляет собой целое число от 6 до 20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20), и где L ковалентно связан как с PTM, так и с ULM, и обеспечивает связывание PTM с белком-мишенью, а ULM - с убиквитинлигазой E3 в достаточной близости, чтобы привести к убиквитинированию белка-мишени.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором L имеет следующую химическую структуру:



где:

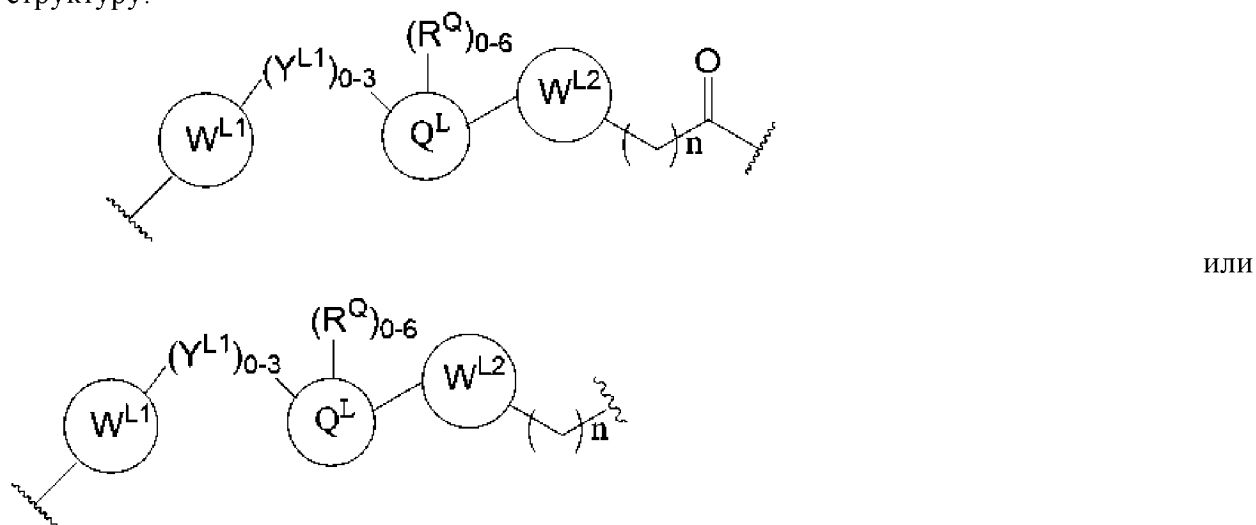
W^{L1} и W^{L2} каждый независимо отсутствует, представляет собой 4-8-членное кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно замещенное RQ, каждый RQ независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, CF₃, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 алкокси, или 2 группы RQ, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

Y^{L1} каждый независимо представляет собой связь, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 алкил, и необязательно один или большее количество атомов C заменены на O; или незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 алкокси;

n равно 0-10; и

 и  указывают точку присоединения к PTM или CLM.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором L имеет следующую химическую структуру:



где:

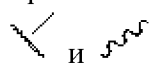
W^{L1} и W^{L2} каждый независимо отсутствует, представляет собой арил, гетероарил, циклический, гетероциклический, C_{1-6} алкил, и необязательно один или несколько атомов С заменены на О, C_{1-6} алкен, и необязательно один или несколько атомов С заменены на О, C_{1-6} алкин, и необязательно один или несколько атомов С заменены на О, бициклический, биарил, бигетероарил или бигетероциклический, каждый необязательно замещен R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой Н, галоген, ОН, CN, CF_3 , гидроксил, нитро, $C\equiv CH$, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси, OC_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1 или большим количеством -F, ОН, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, или 2 R^Q группы, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

Y^{L1} каждый независимо представляет собой: связь; NR^{YL1} ; О; S; NR^{YL2} ; $CR^{YL1}R^{YL2}$; $C=O$; $C=S$; SO; SO_2 ; незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, причем один или большее количество атомов С необязательно заменены на О; незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1-C_6 алкокси;

Q^L представляет собой 3-6-членное алициклическое или ароматическое кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно связанное мостиком, необязательно замещенное 1-6 R^Q , каждый R^Q независимо представляет собой Н, линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1 или большим количеством галогенов или C_{1-6} алкоксилов, или 2 группы R^Q , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

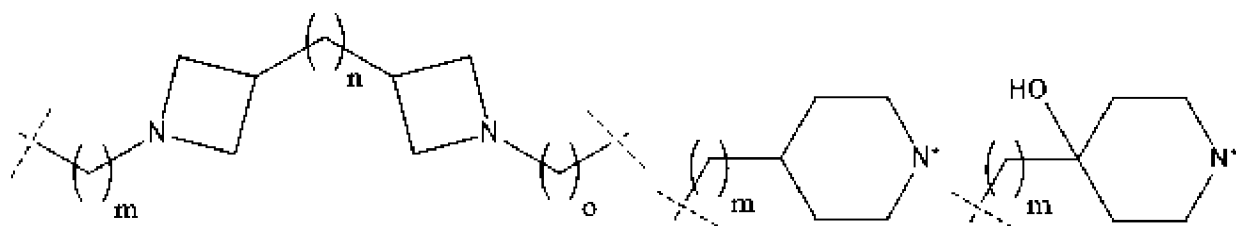
R^{YL1} , R^{YL2} каждый независимо представляет собой: Н; ОН; линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1 или большим количеством галогенов или C_{1-6} алкоксилов; или R^{YL1} , R^{YL2} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

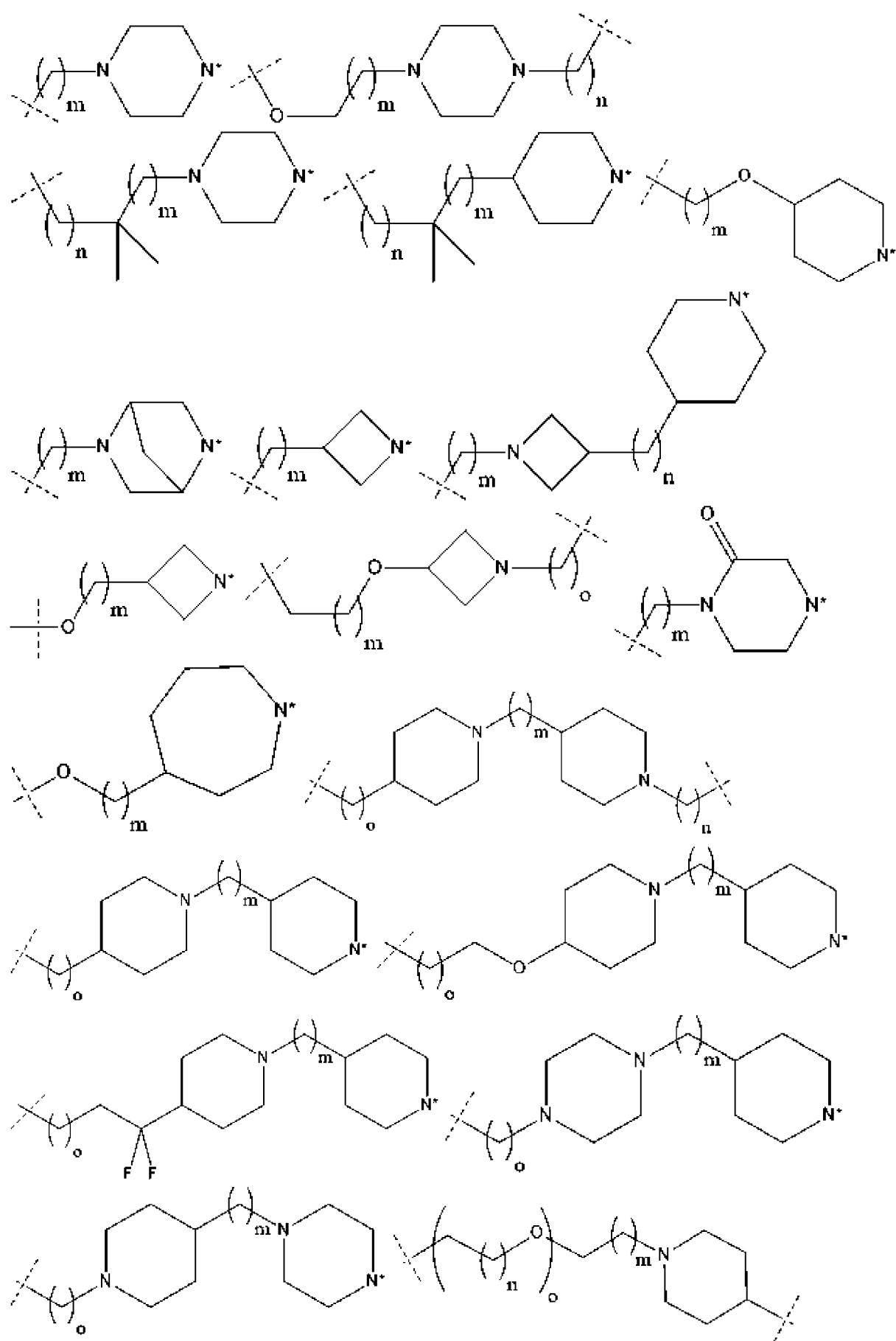
n равно 0-10; и

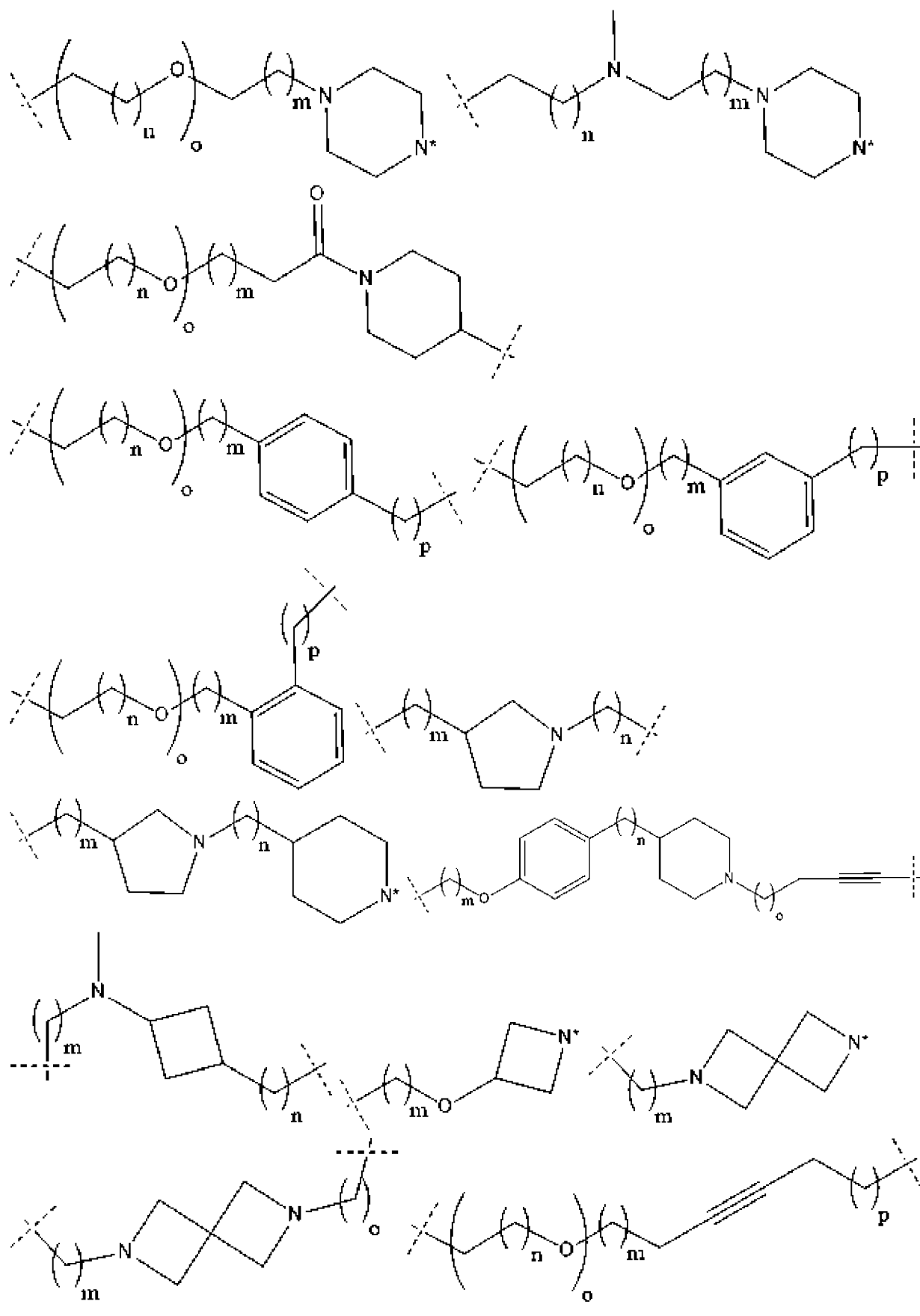
 и  указывают точку присоединения к PTM или CLM.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, в котором L представляет собой средство ковалентного связывания PTM с CLM.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, в котором L выбран из группы, состоящей из:







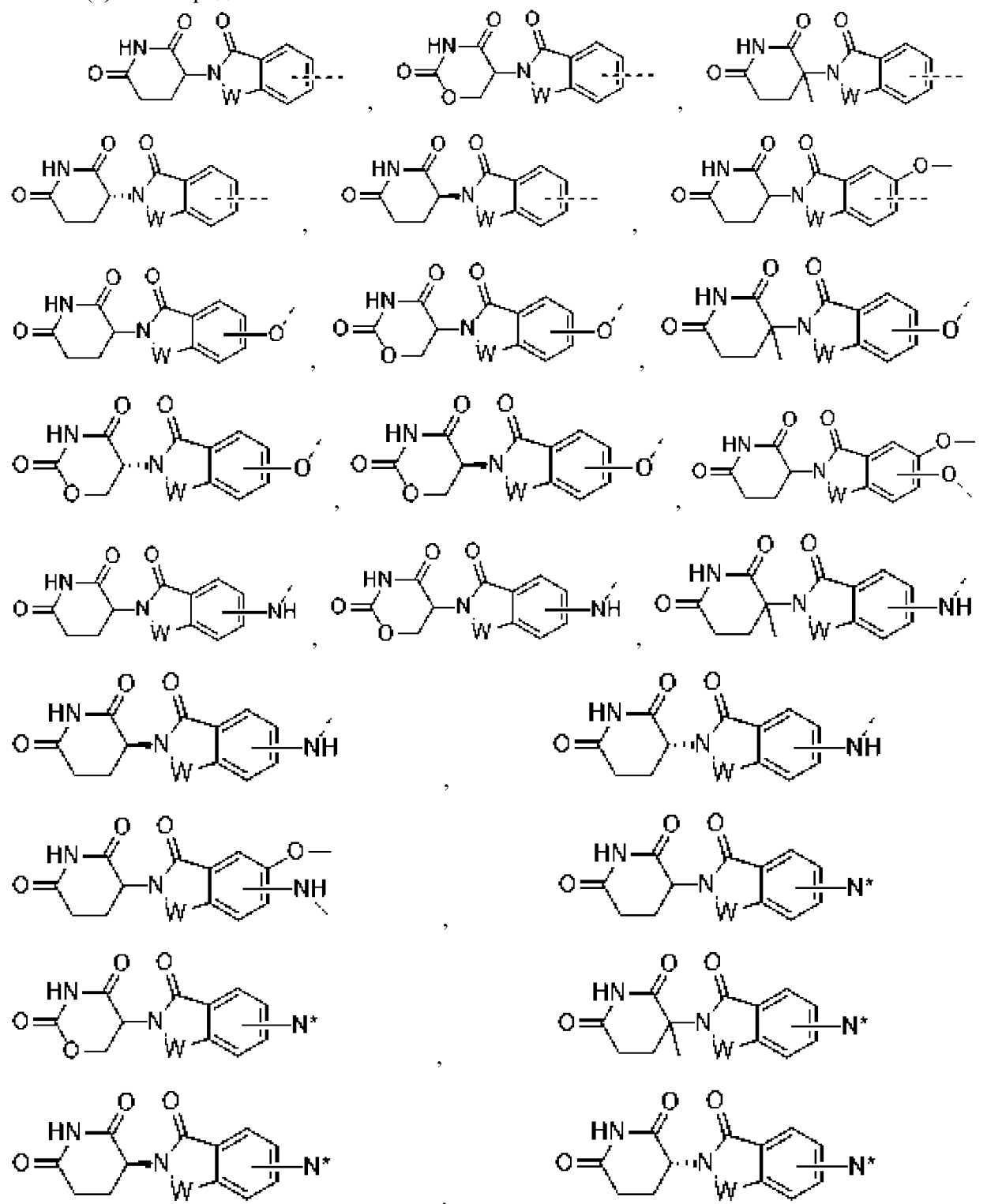
где:

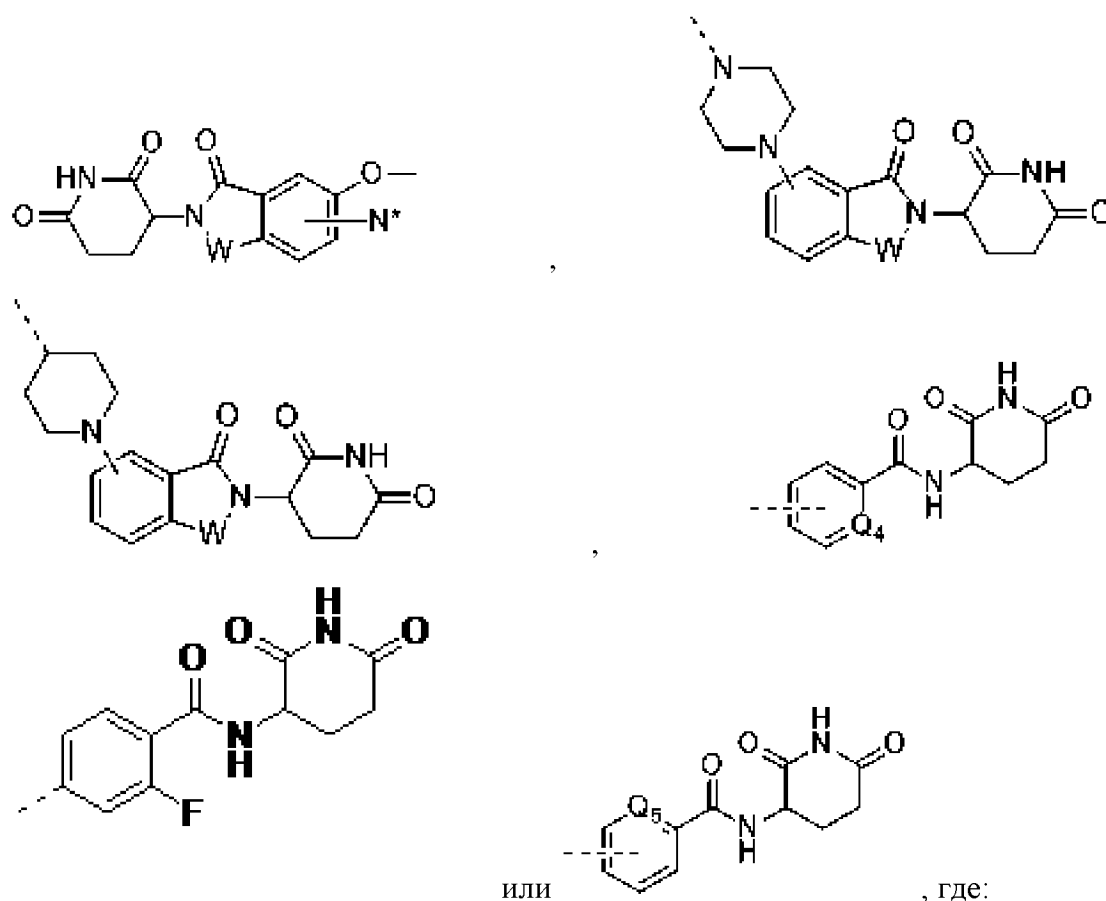
N^* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим с CLM или PTM; и

каждый m, n, o, p, q и r независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, в котором по меньшей мере одно из:

(a) CLM представлен:

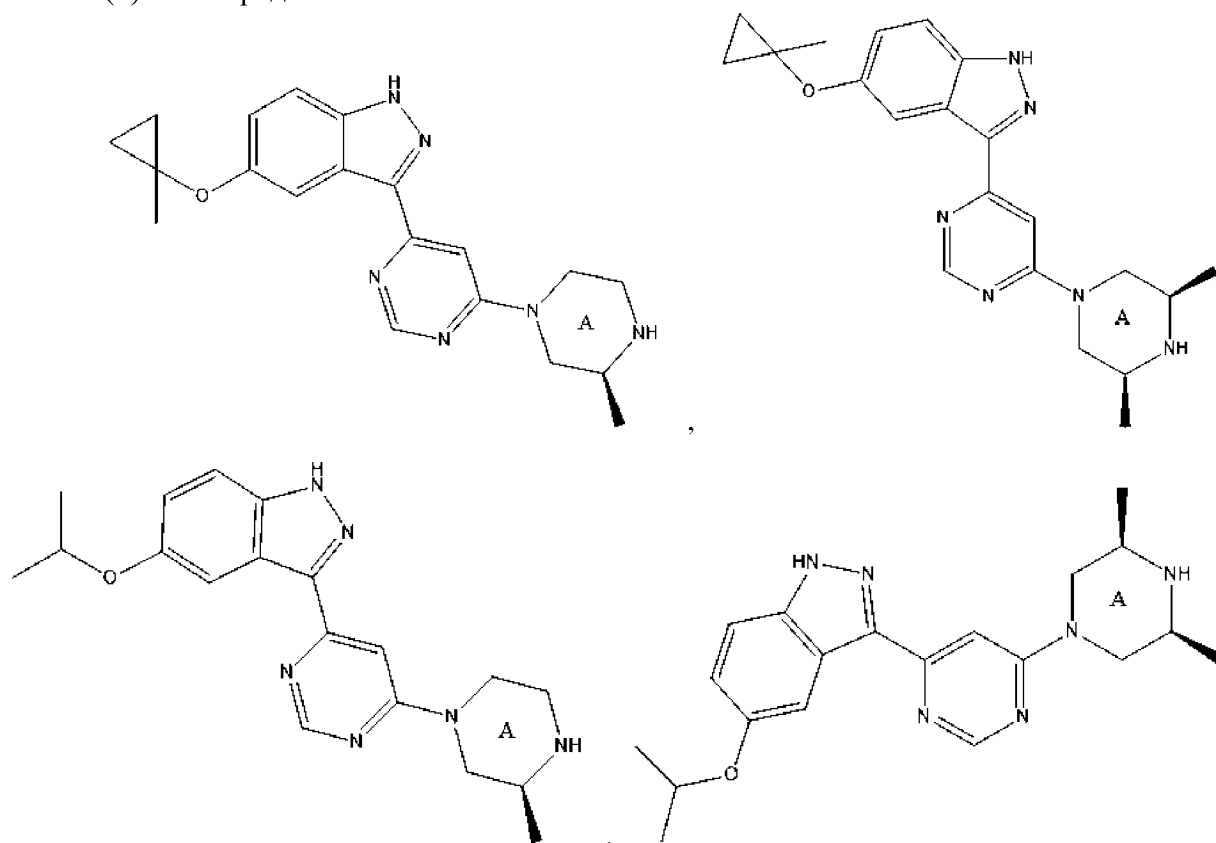


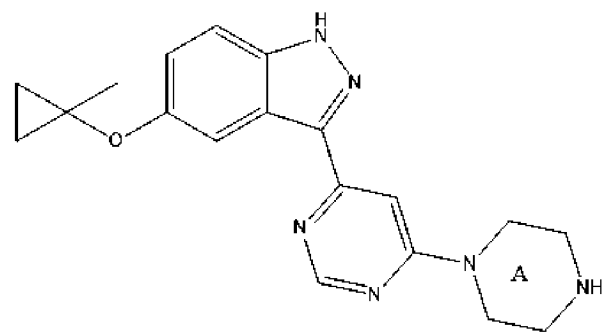
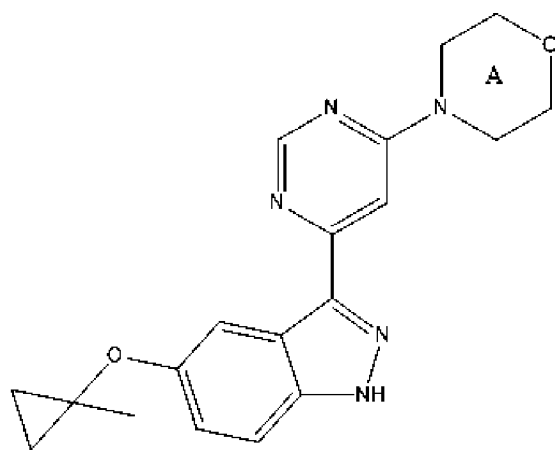
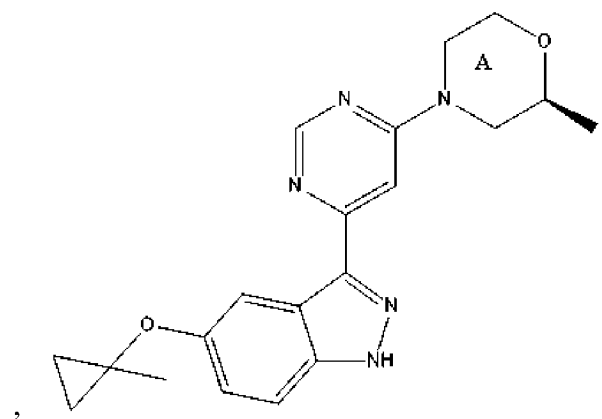
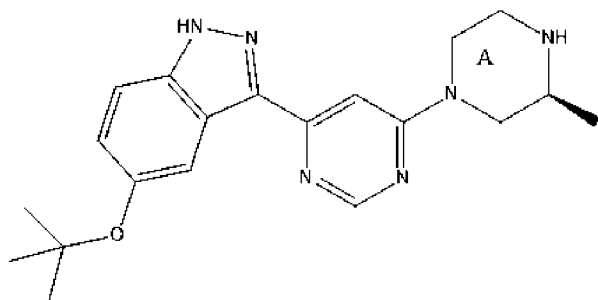
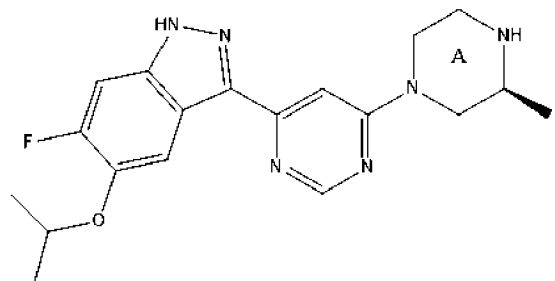
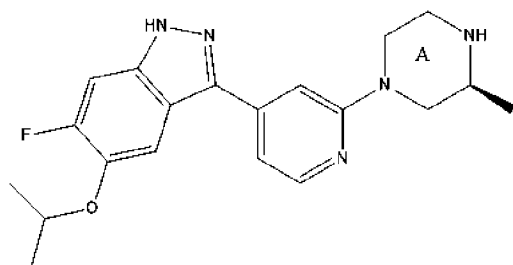
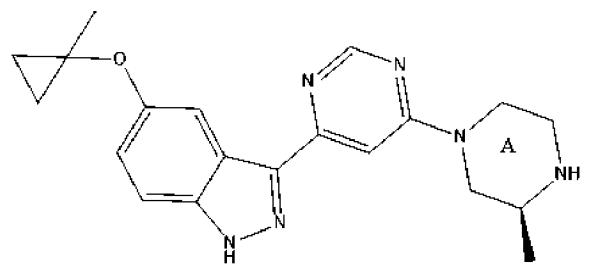
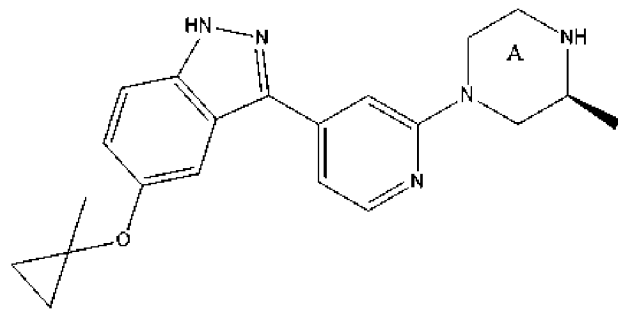
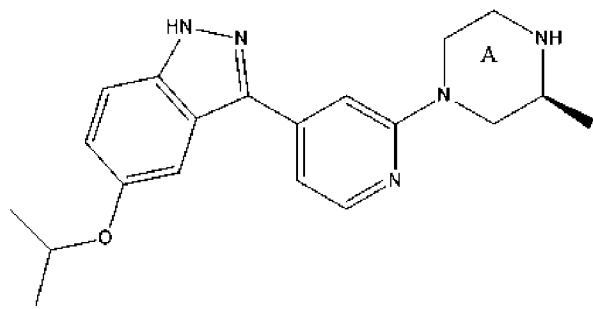


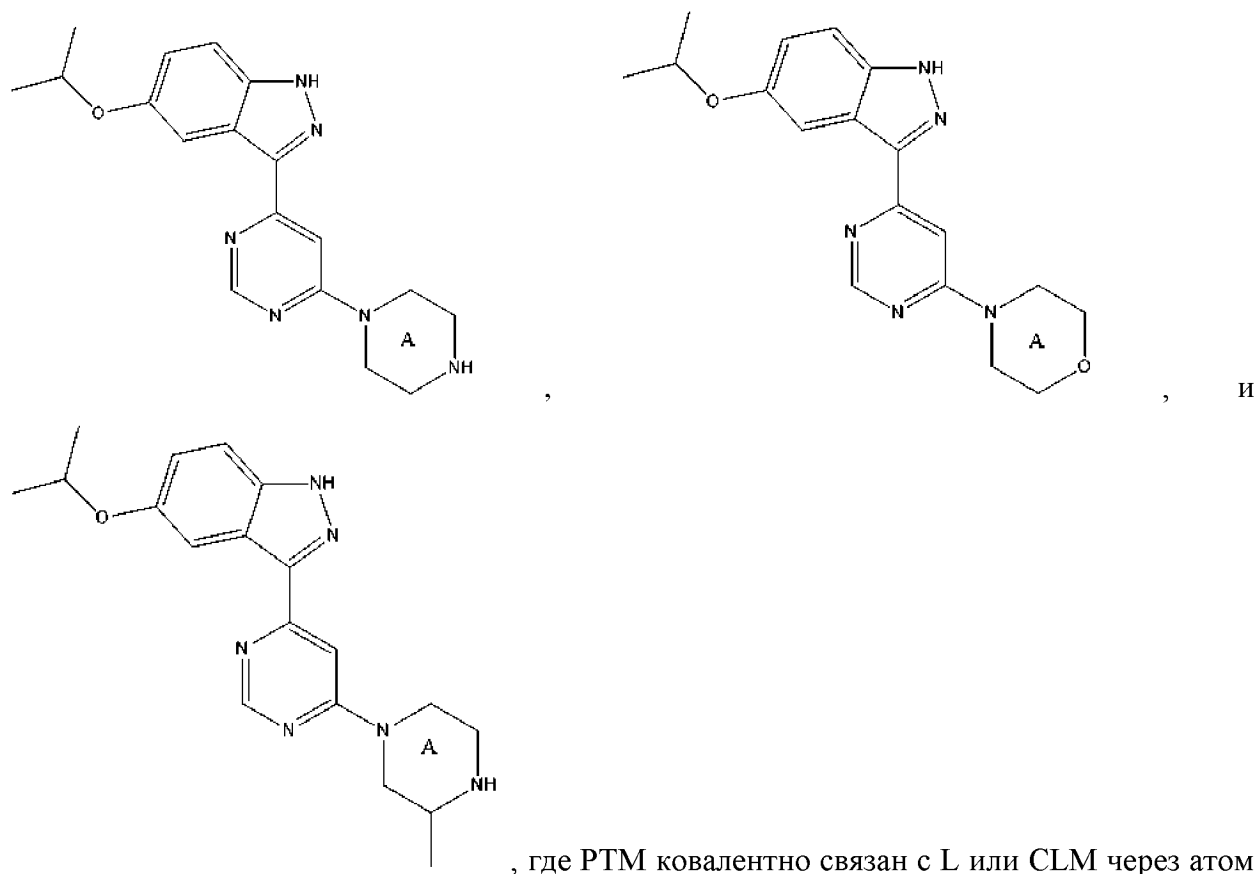
--- в ULM указывает точку присоединения к L или PTM; и

N* представляет собой атом азота, который является общим с L или PTM;

(b) PTM представлен:

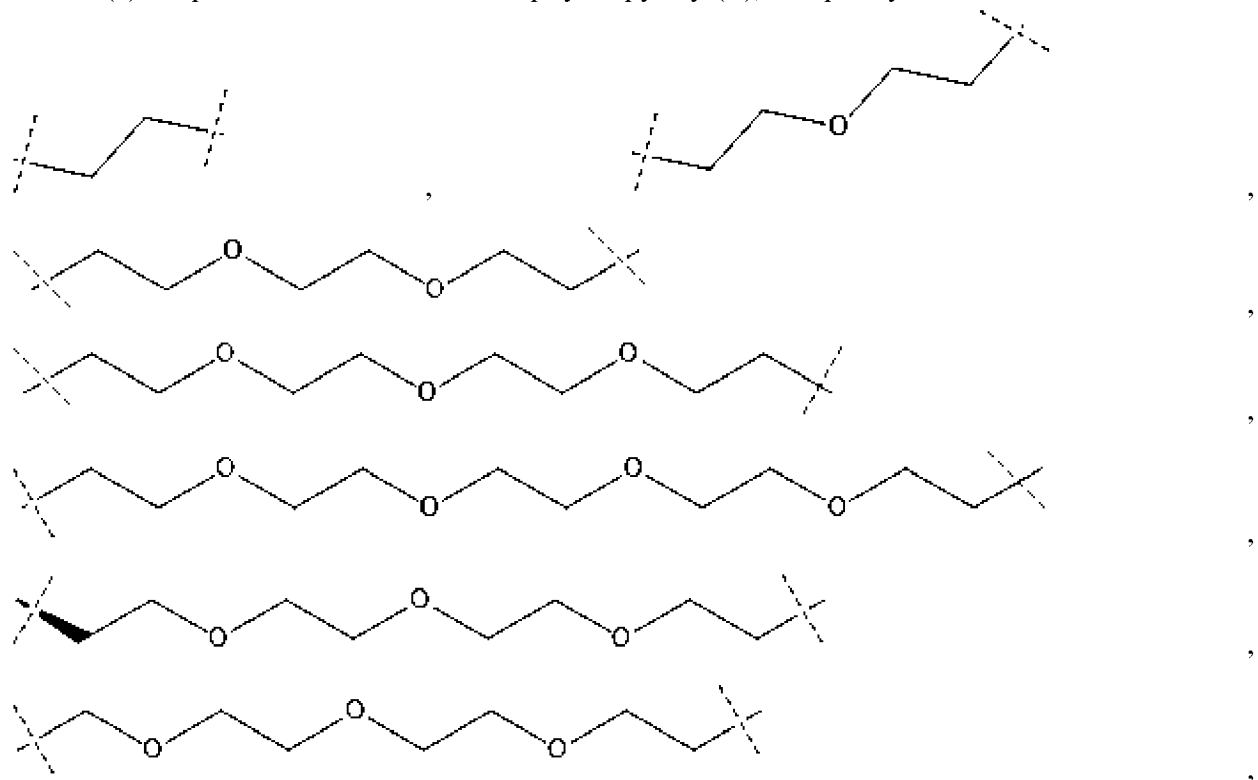


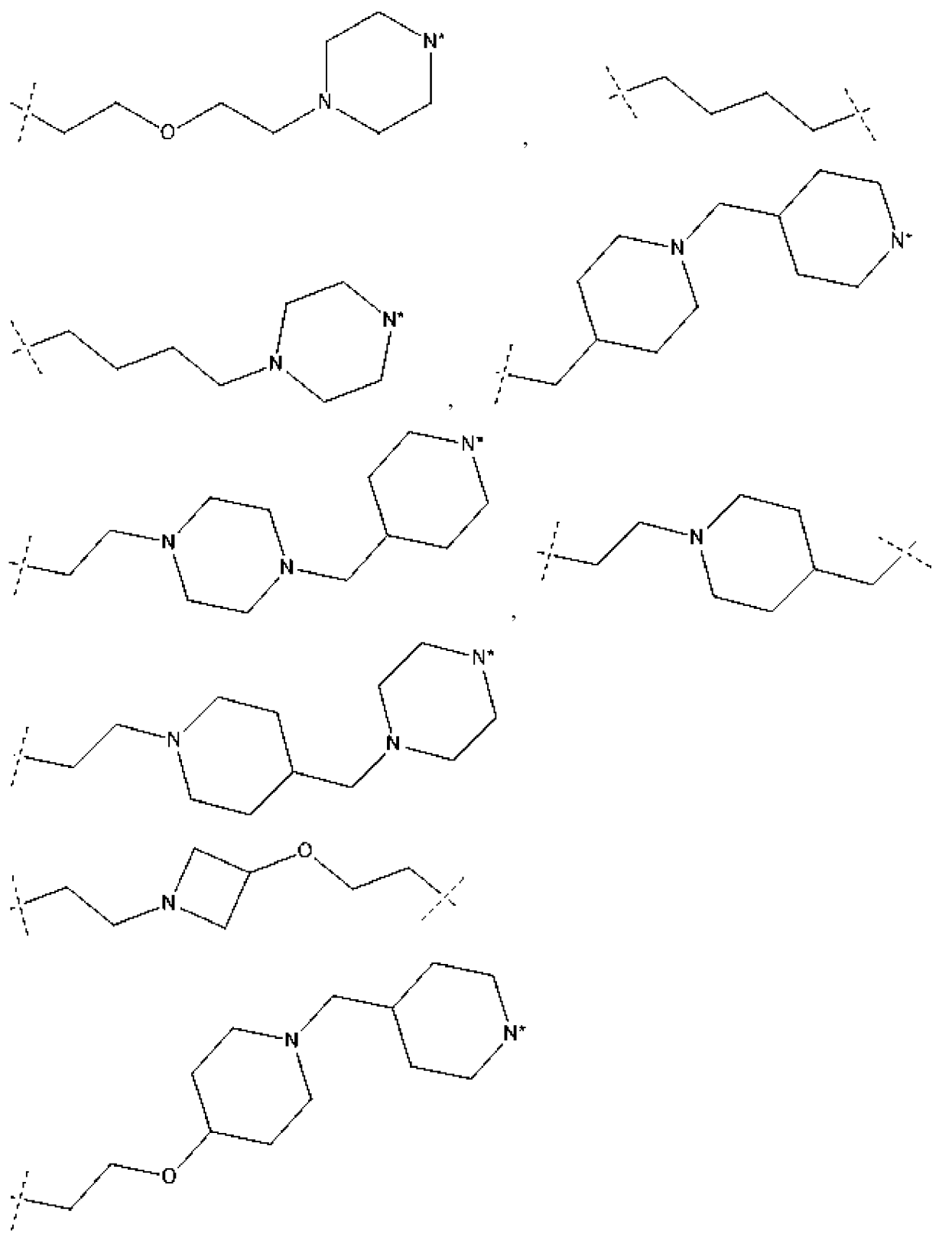


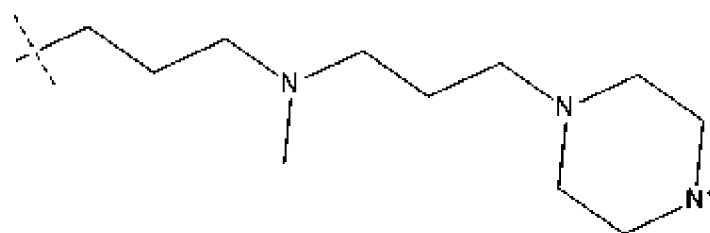
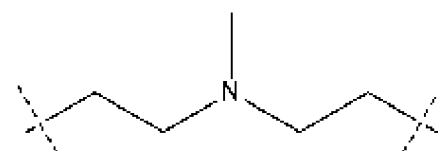
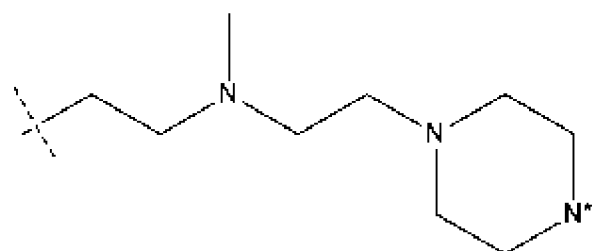
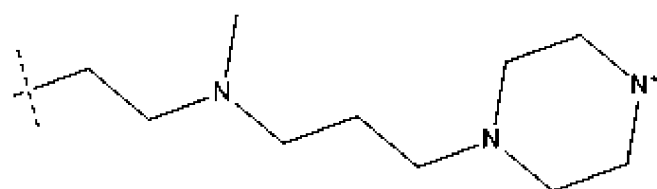
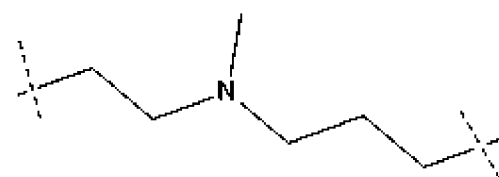
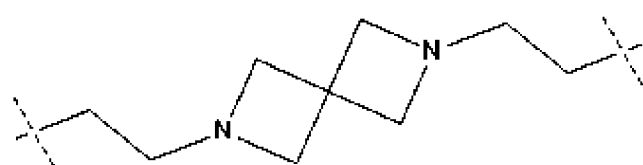
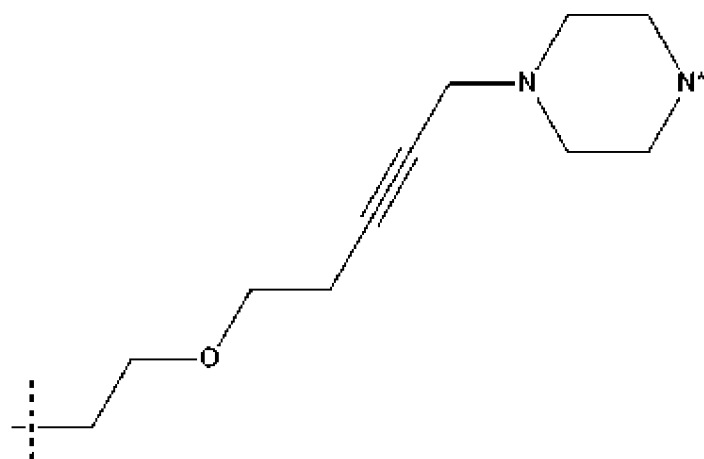
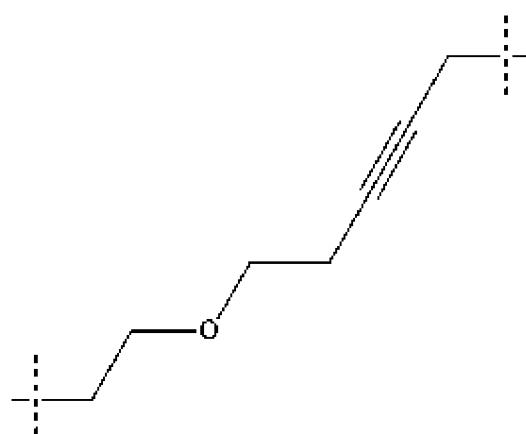


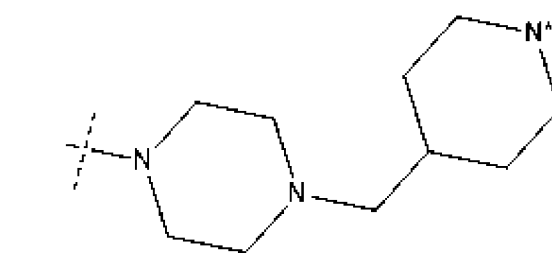
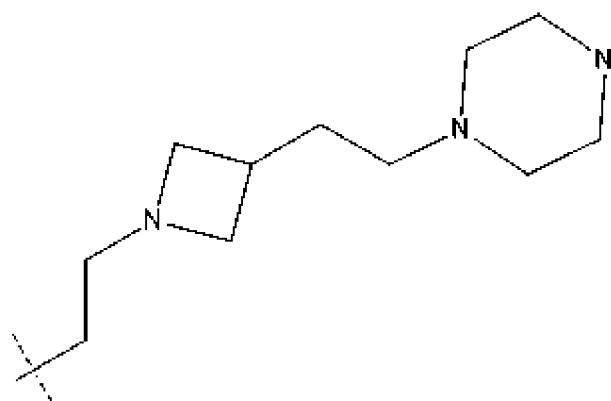
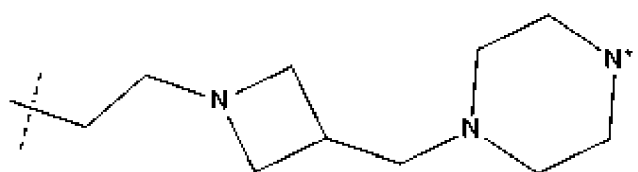
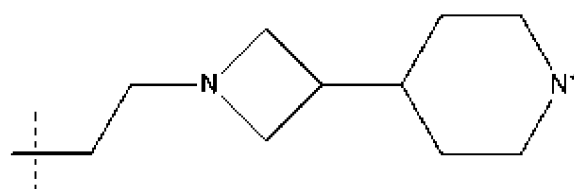
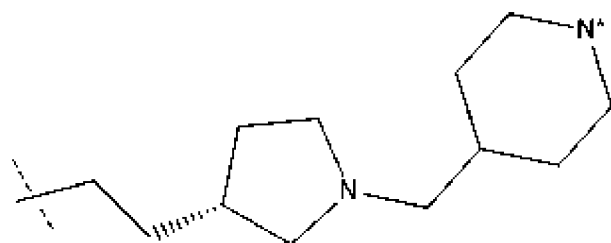
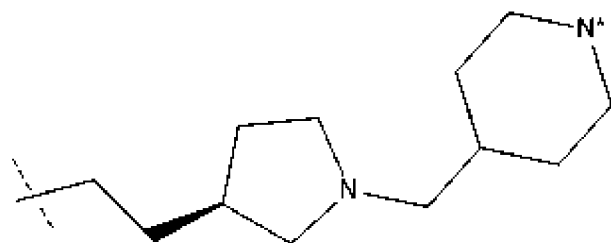
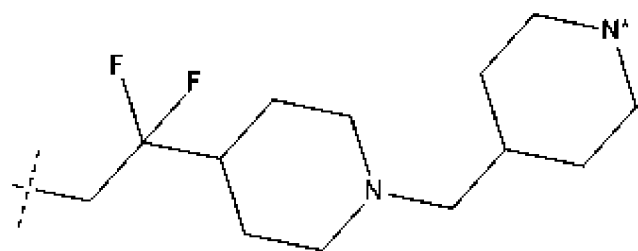
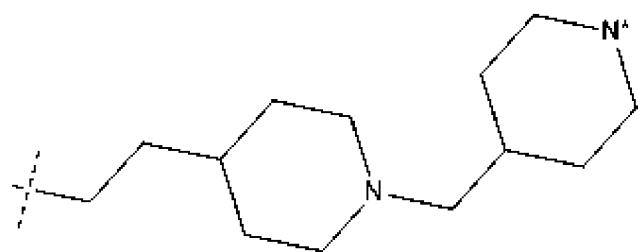
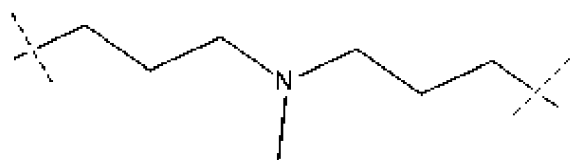
, где PTM ковалентно связан с L или CLM через атом гетероциклоалкила A или его заместитель;

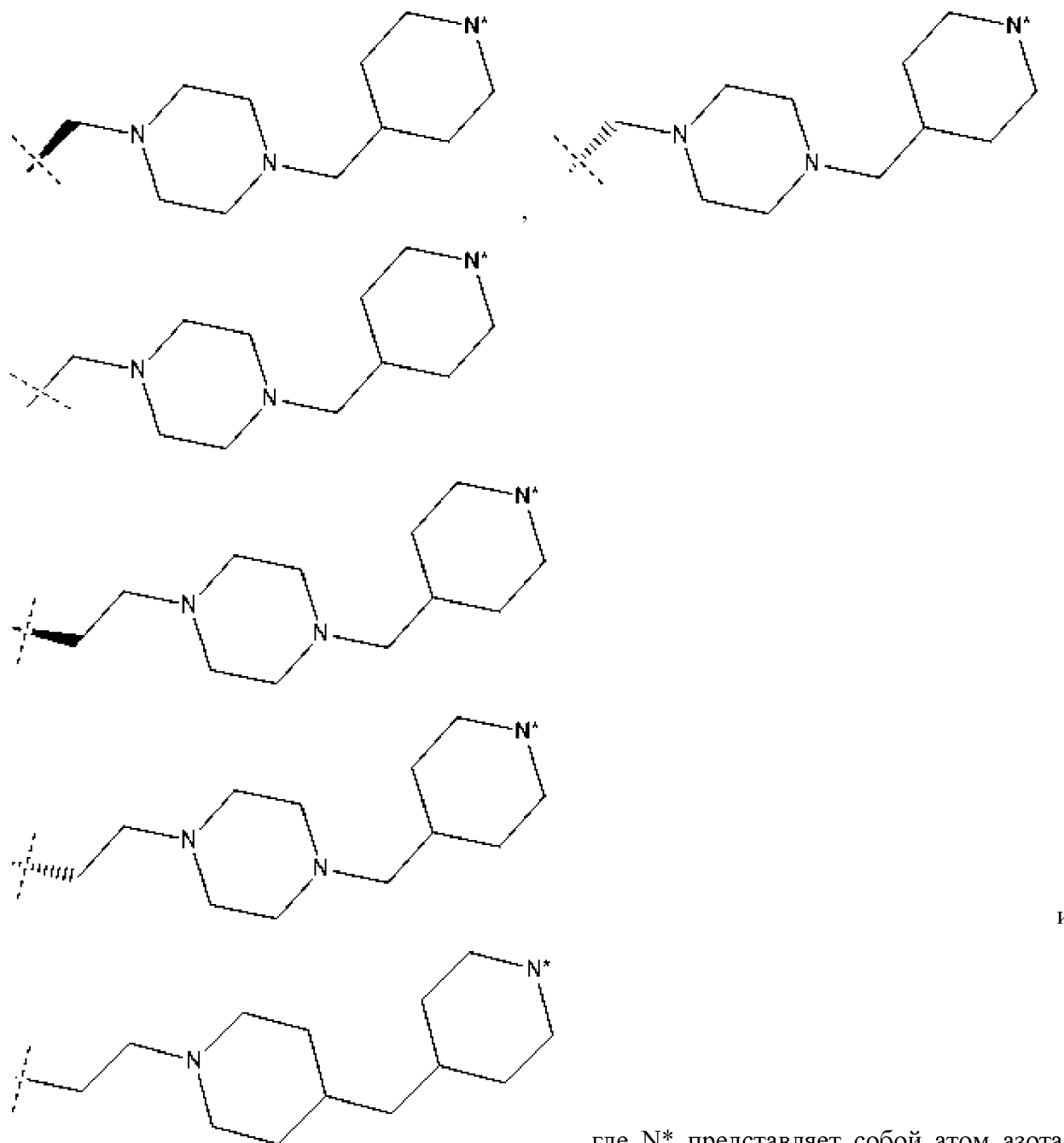
(с) L представляет собой линкерную группу (L), выбранную из:











, где N* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим с CLM или PTM; или

(d) их комбинация.

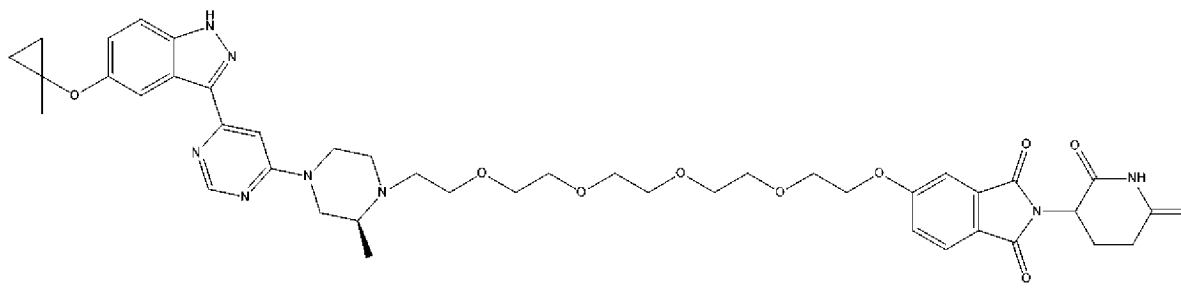
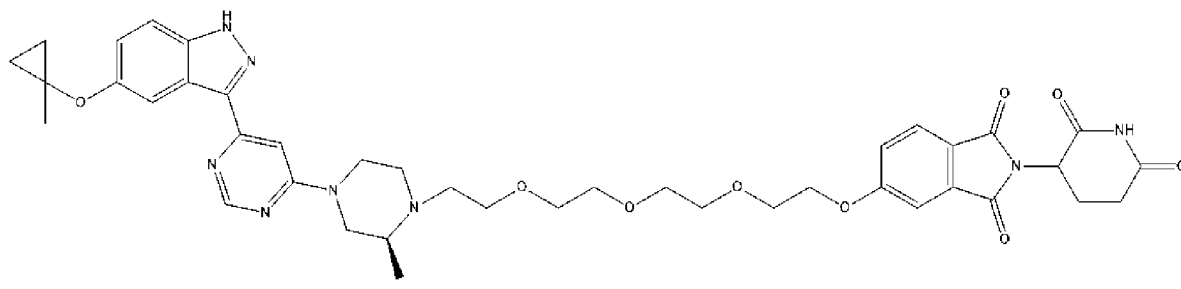
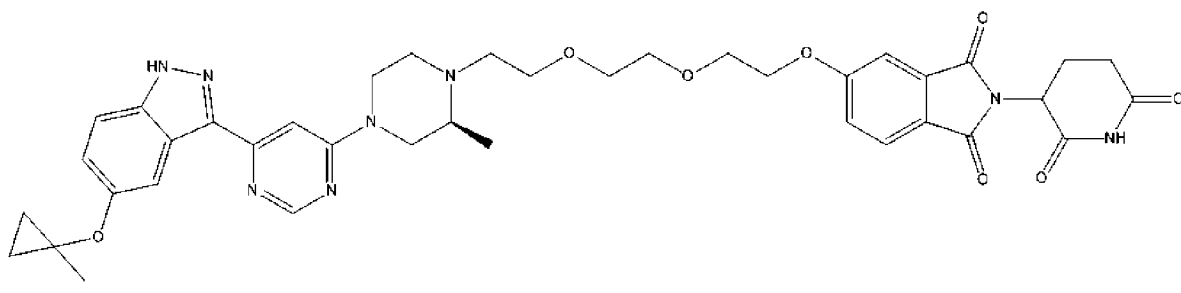
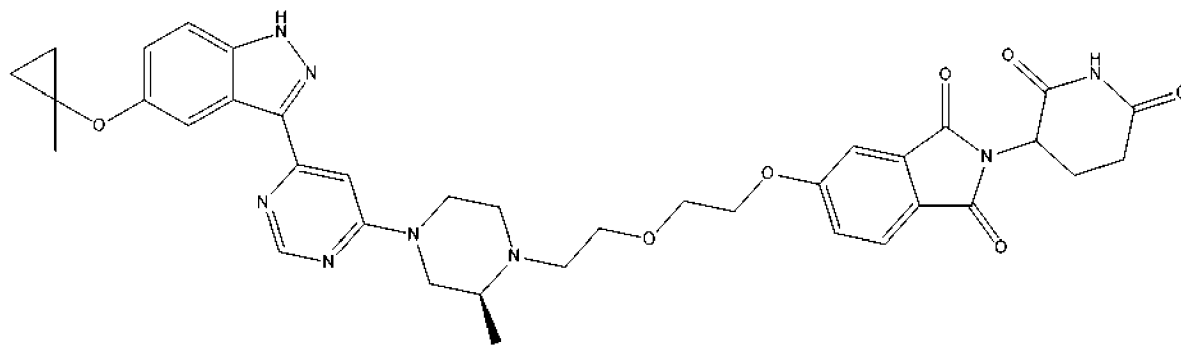
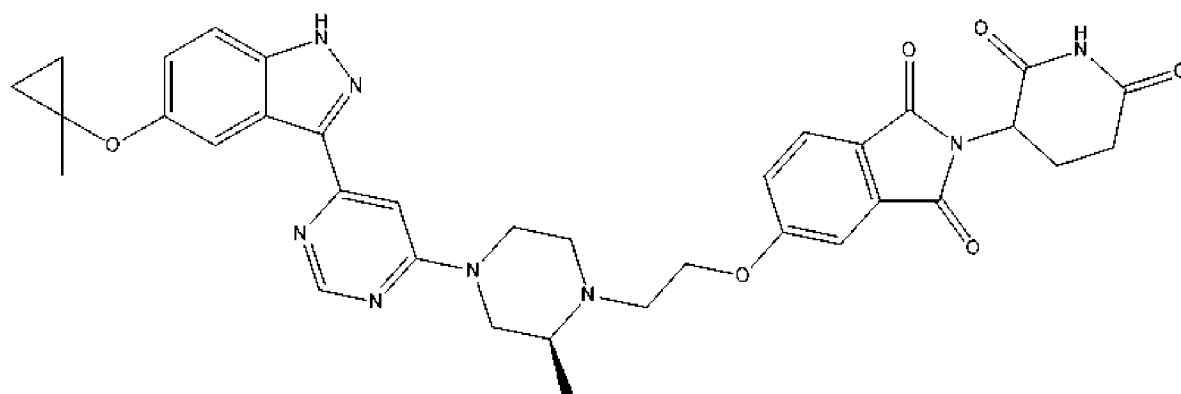
21. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере одно из:

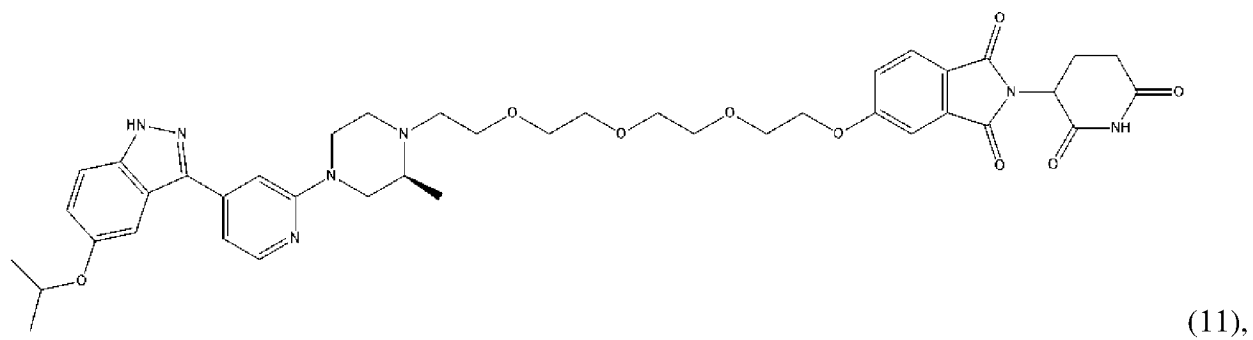
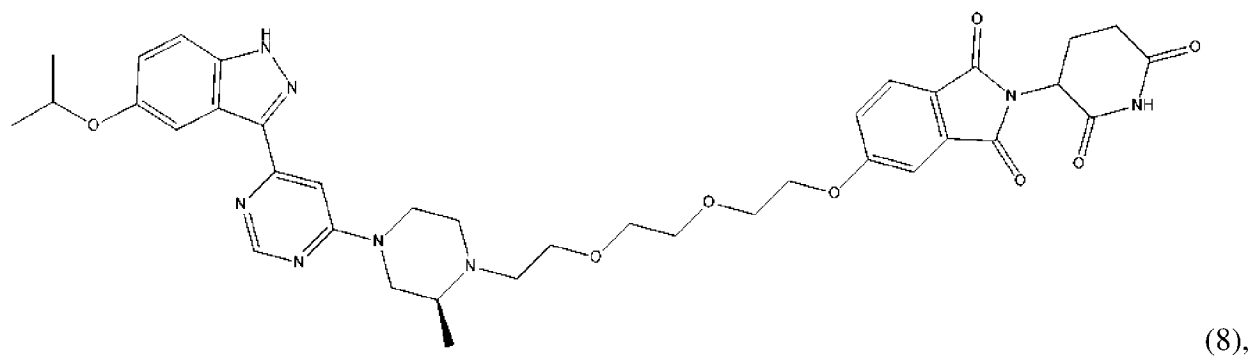
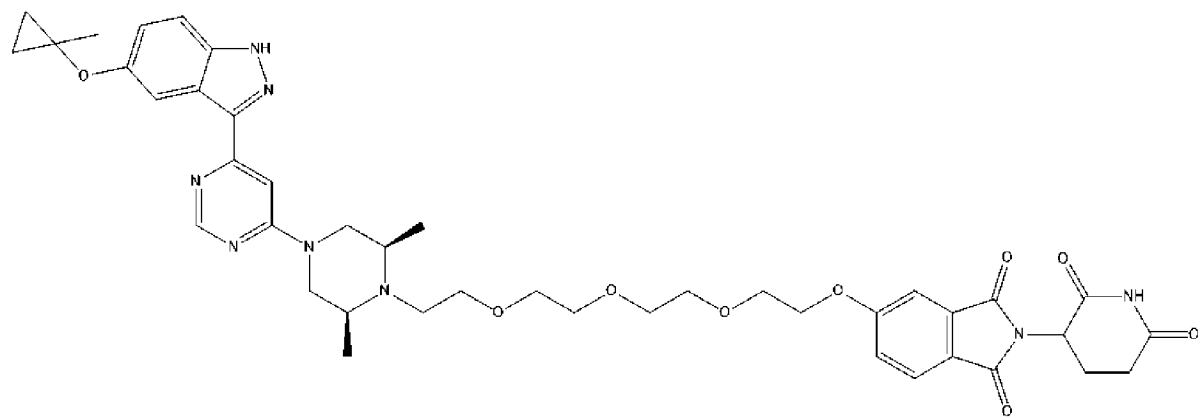
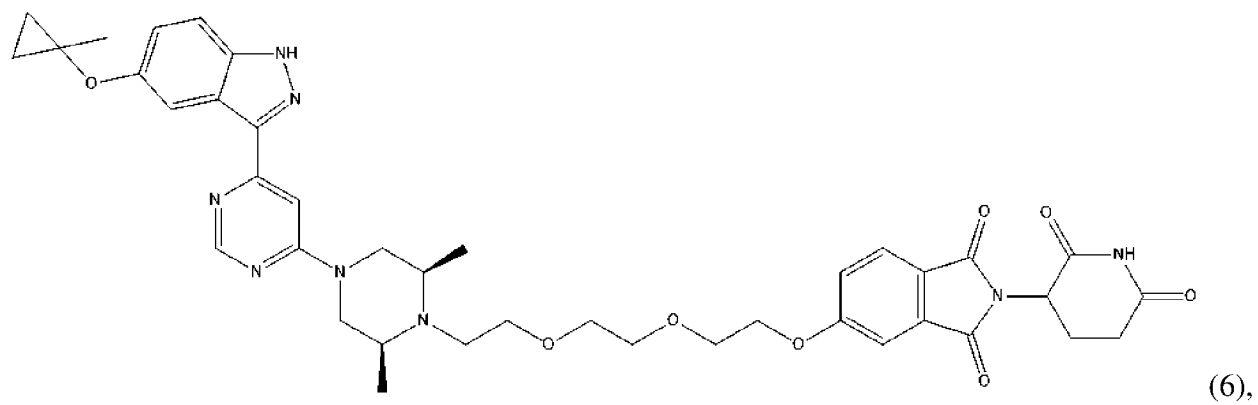
PTM представляет собой PTM, выбранный из соединения таблицы 1;

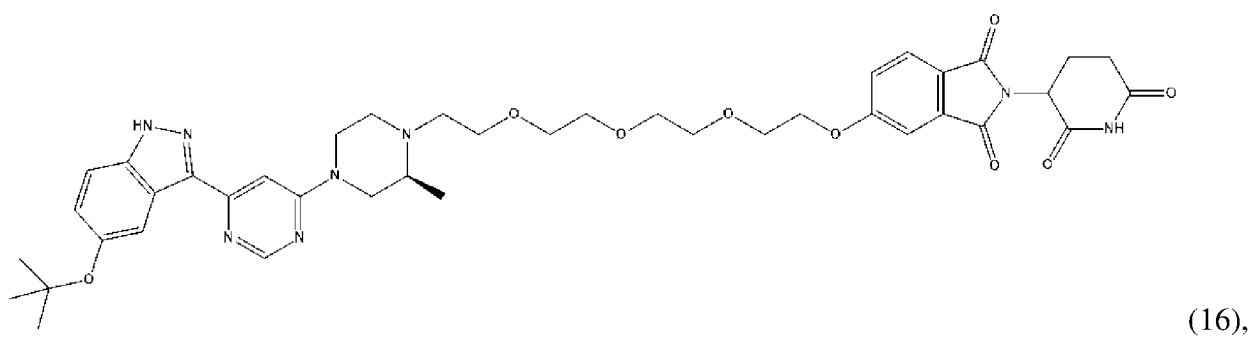
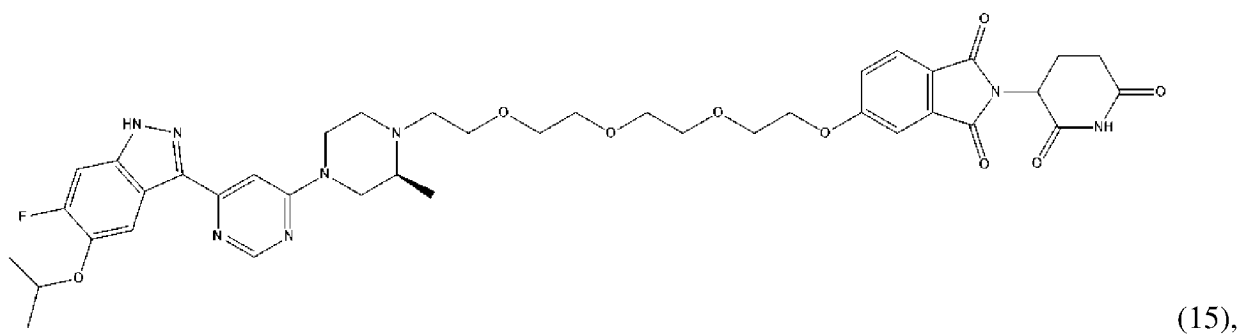
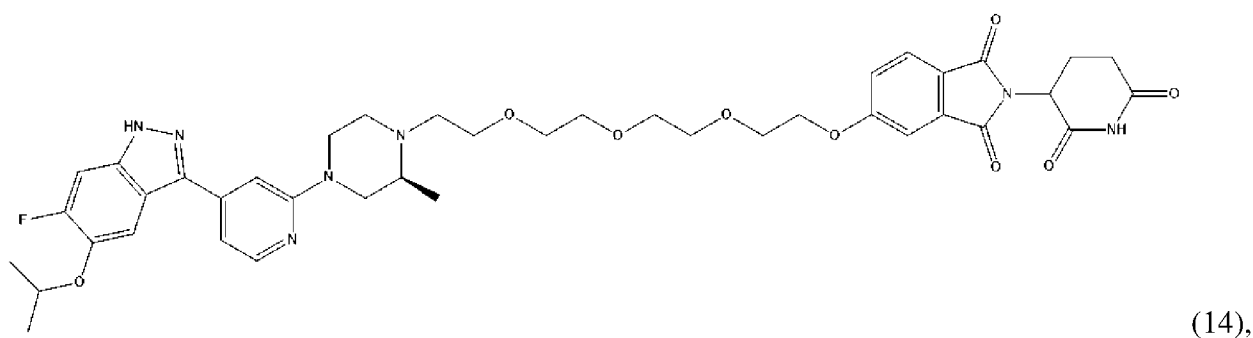
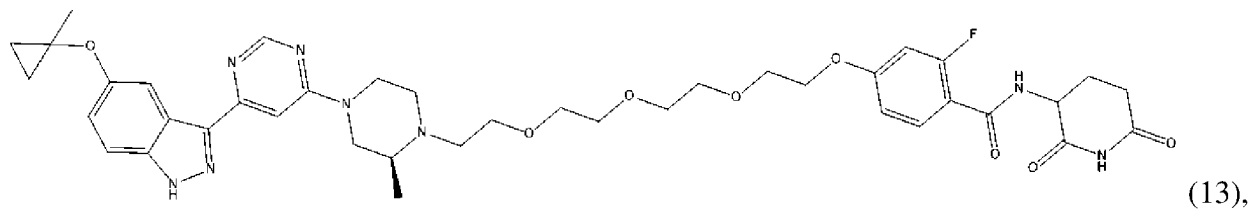
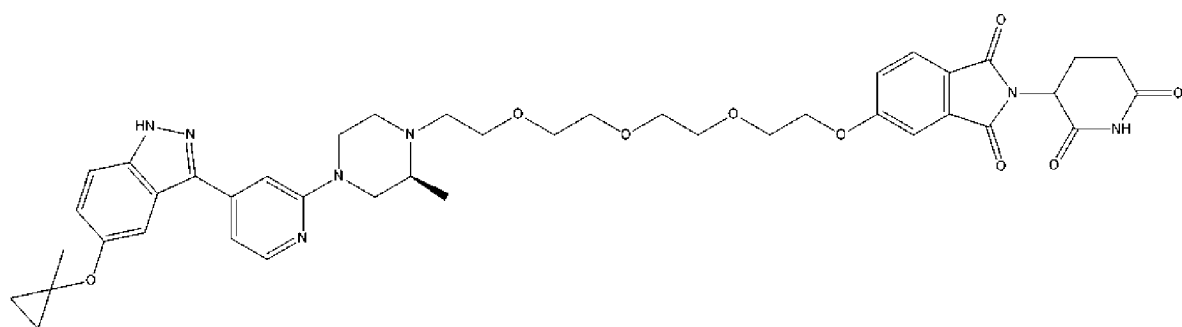
CLM представляет собой CLM, выбранный из соединения таблицы 1; и

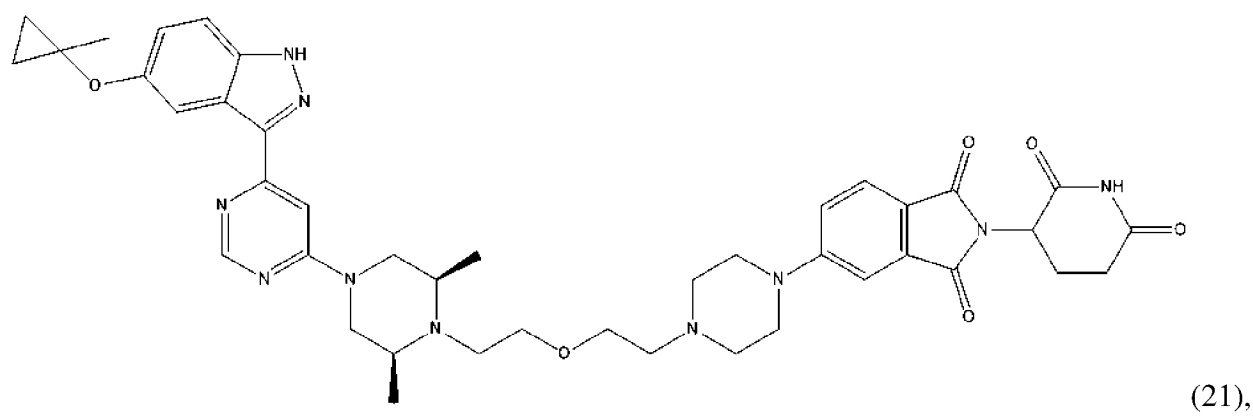
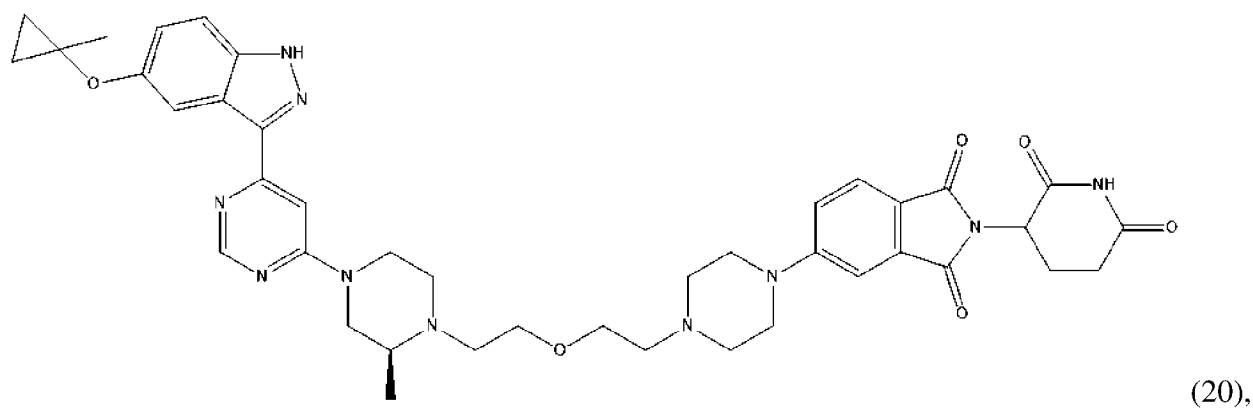
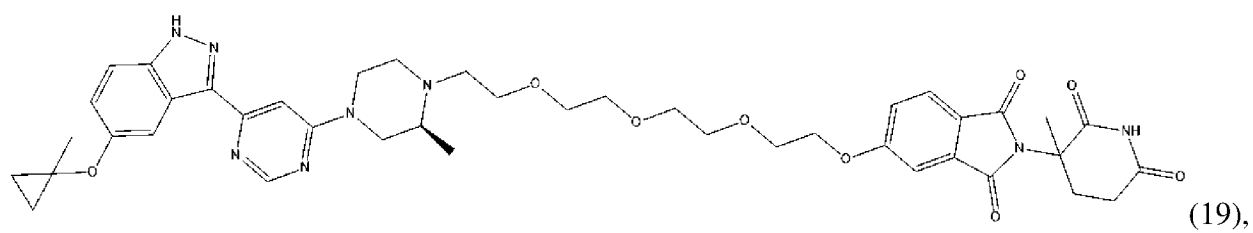
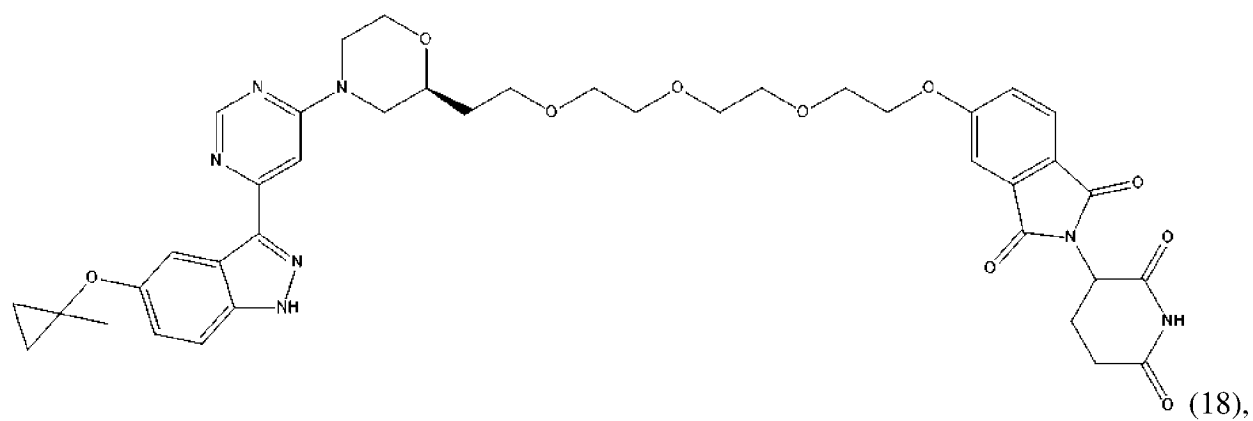
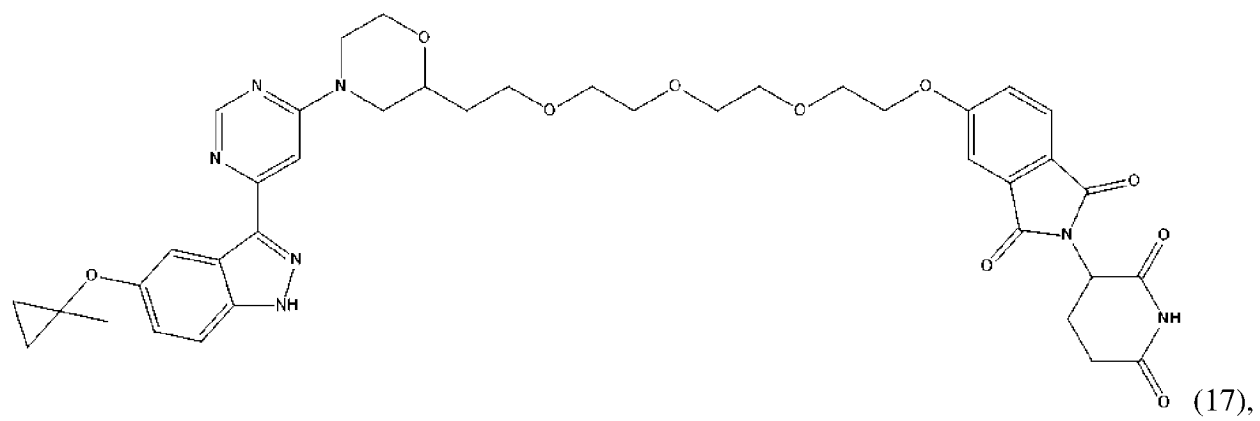
L представляет собой L, выбранный из соединения таблицы 1.

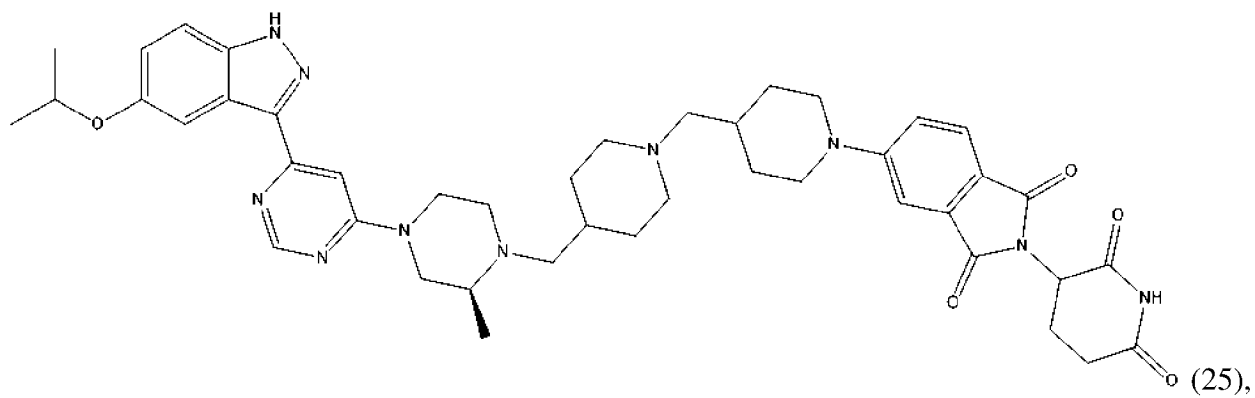
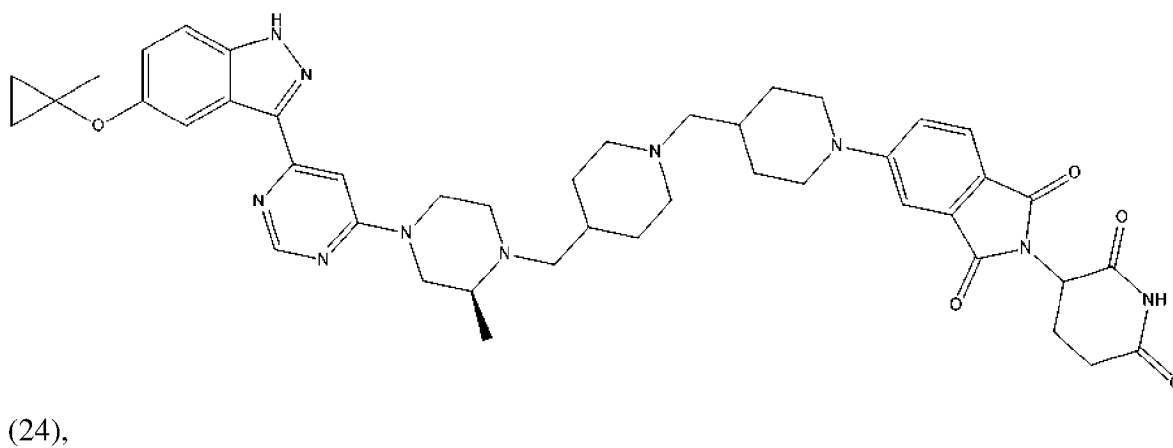
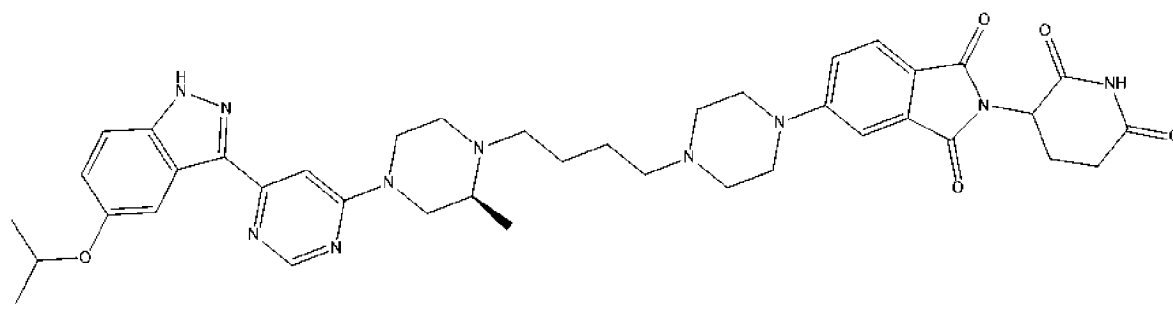
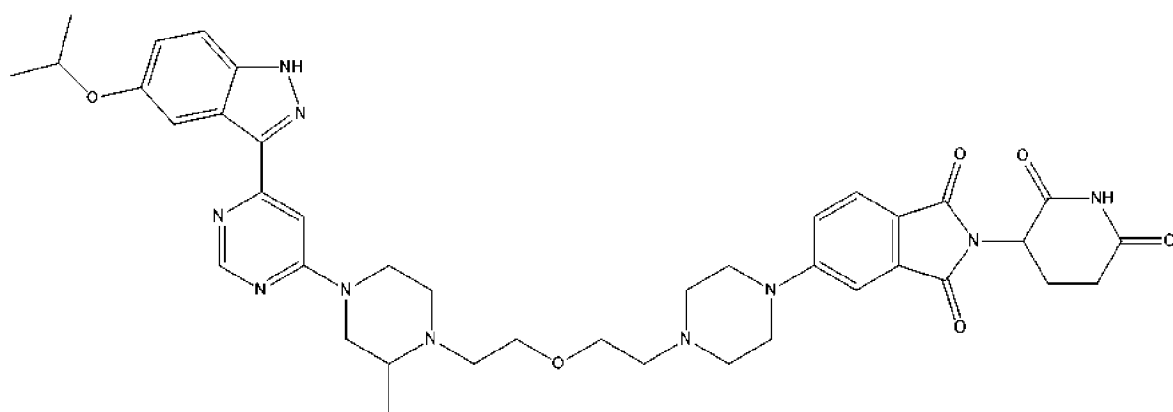
22. Соединение по п. 1, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-51 таблицы 1:

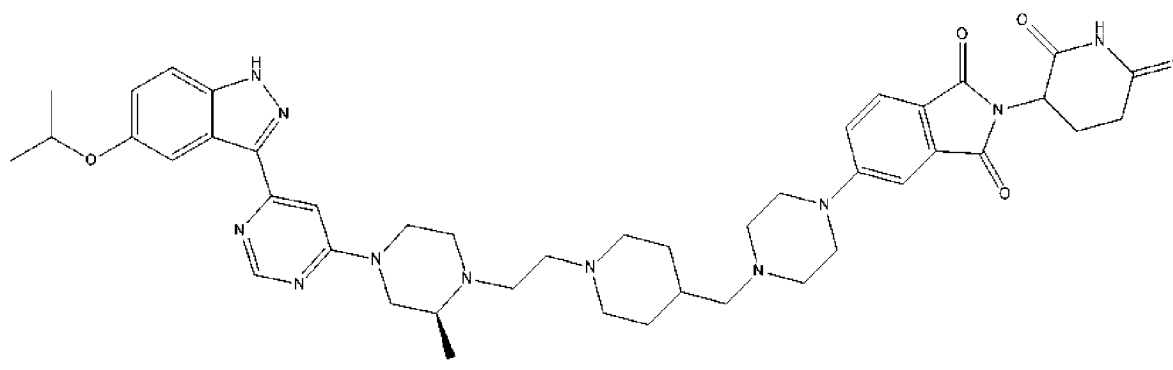
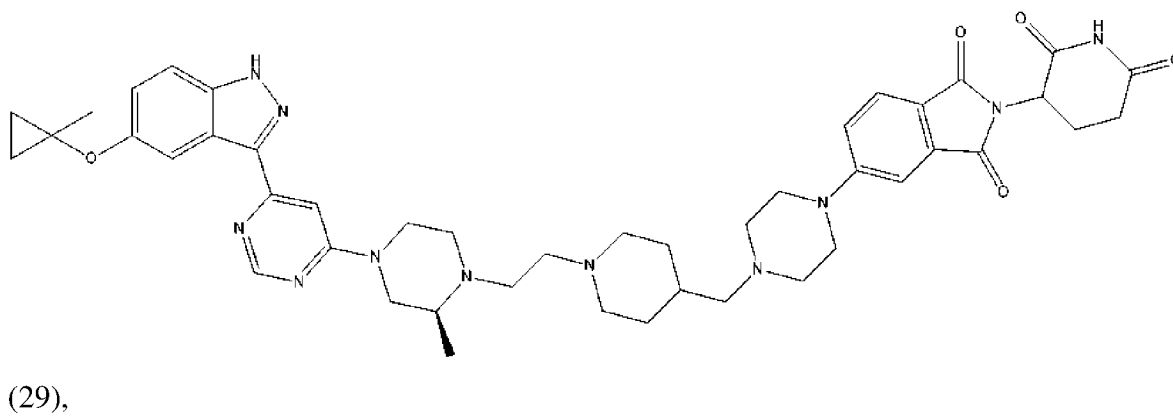
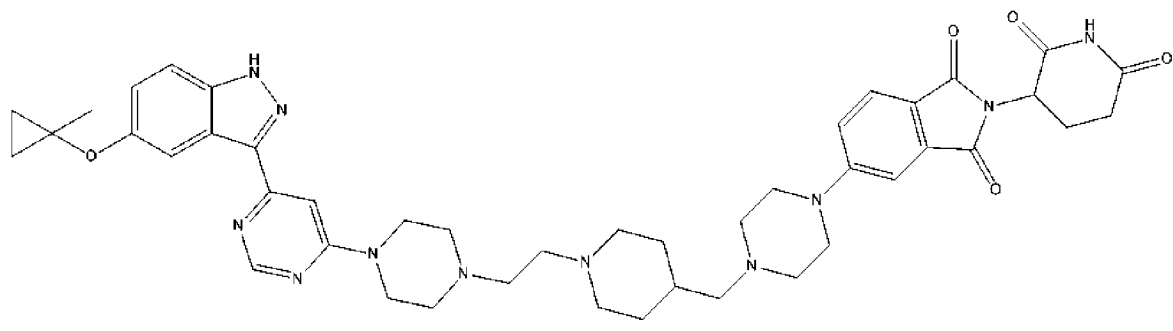
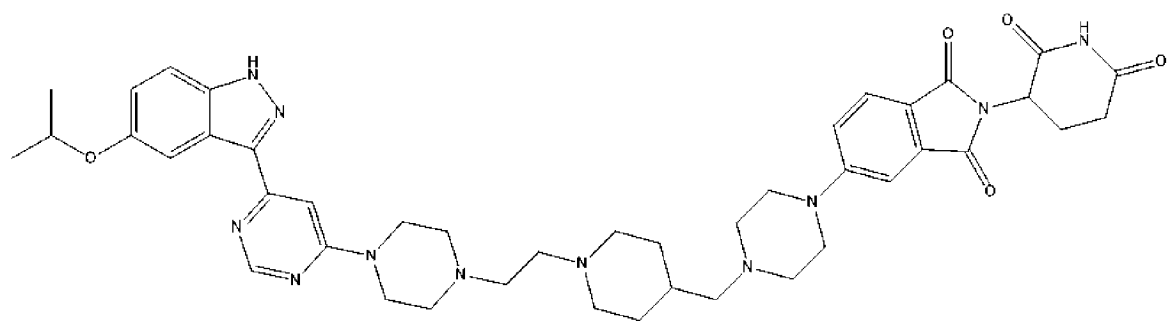
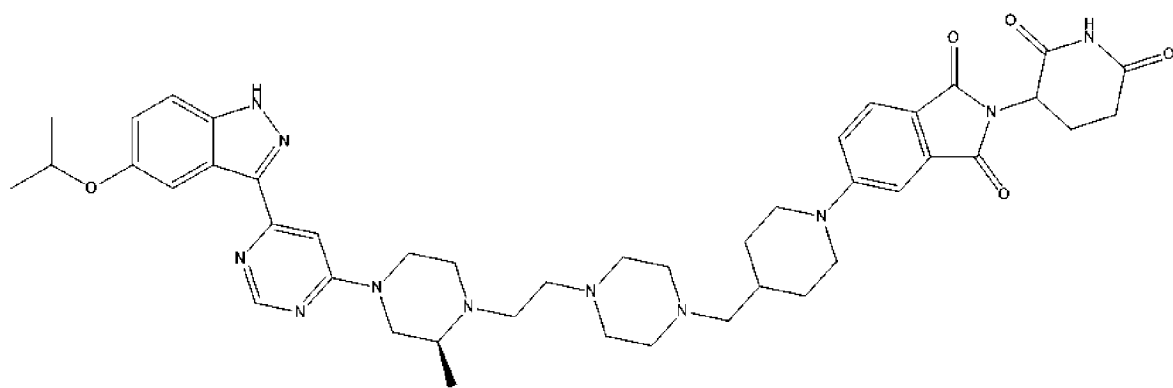


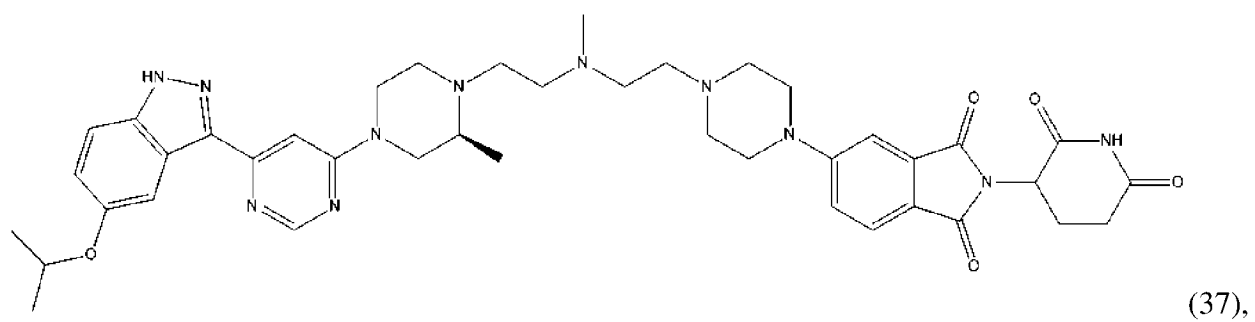
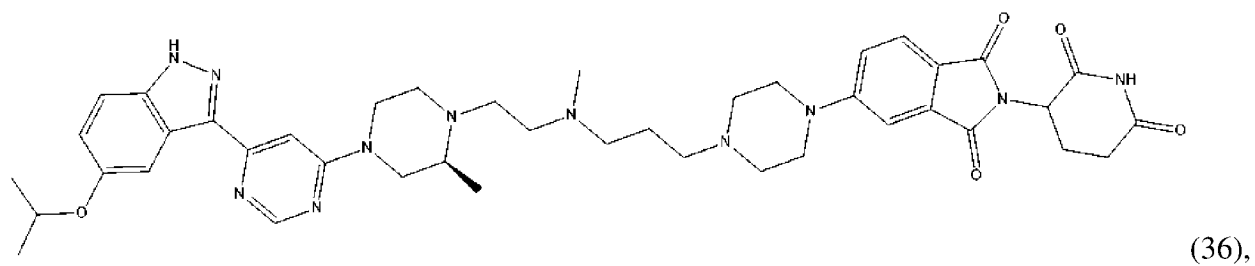
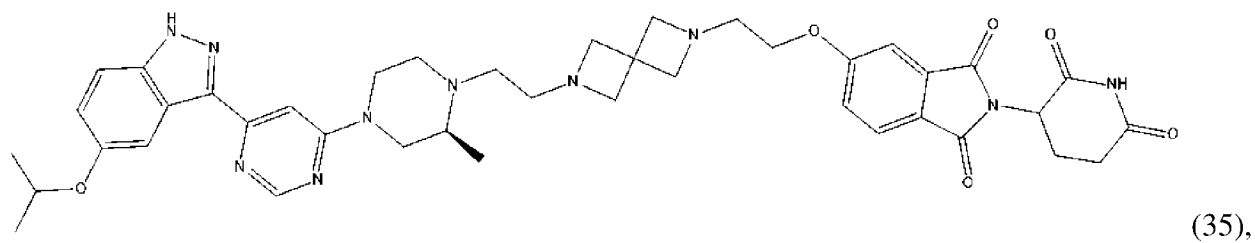
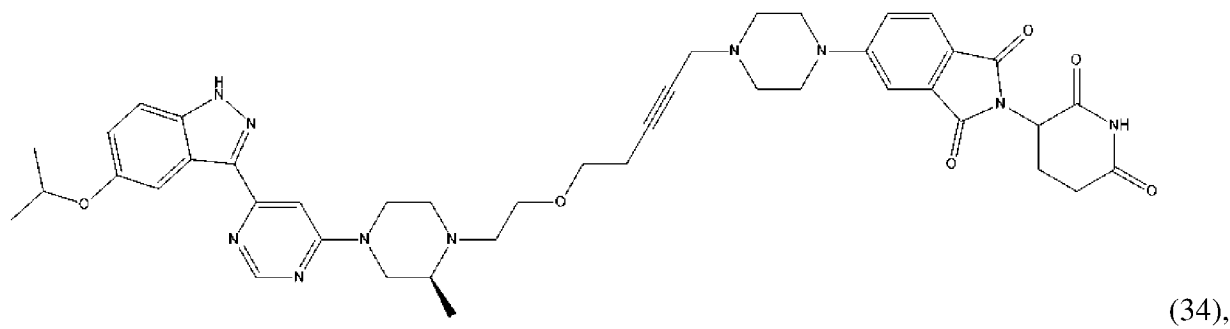
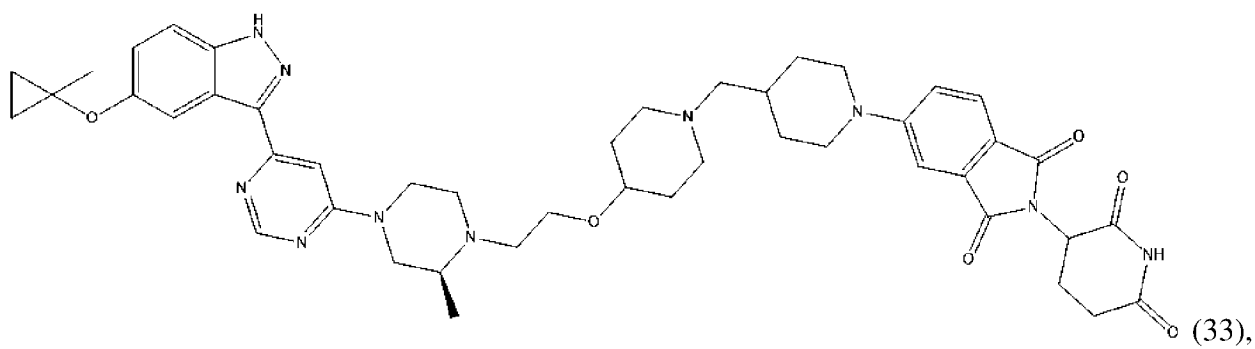
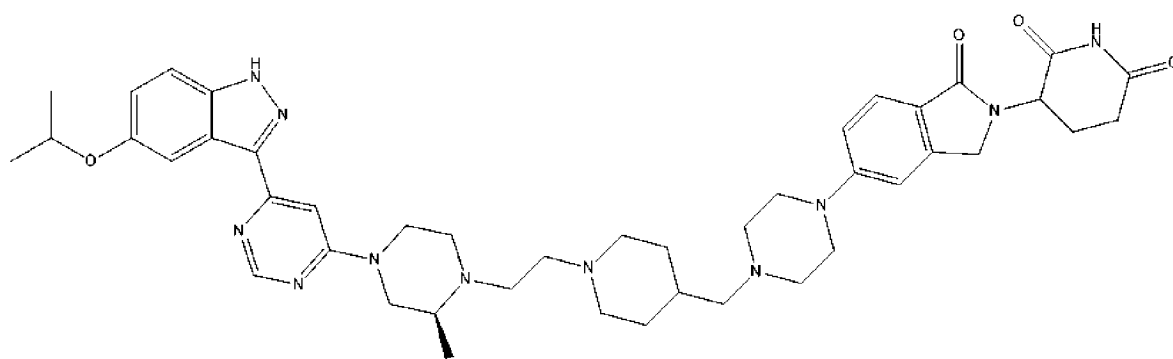


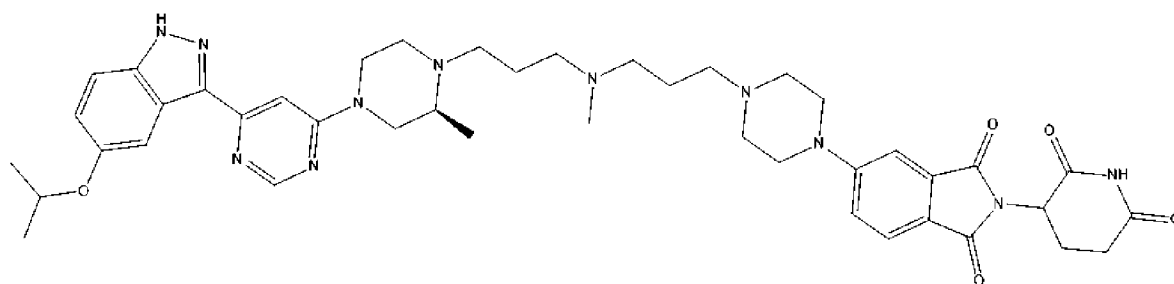




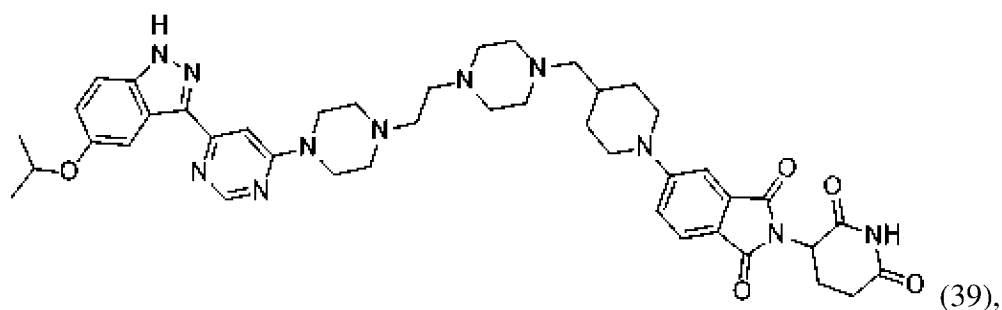




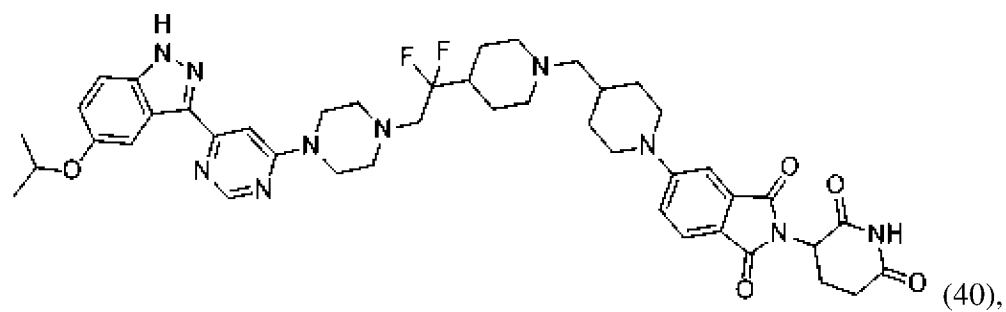




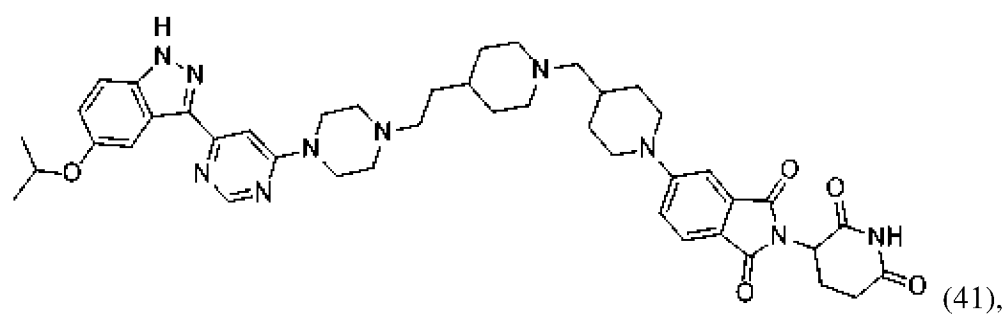
(38),



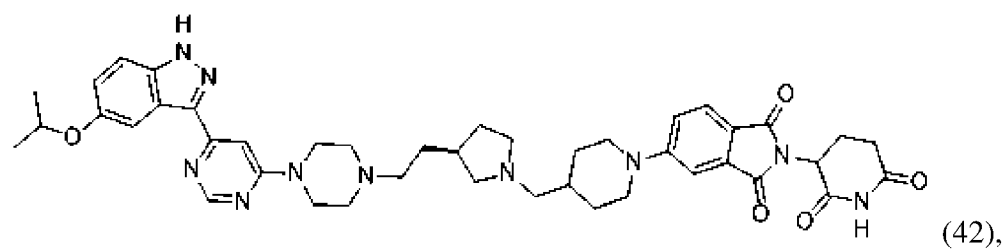
(39),



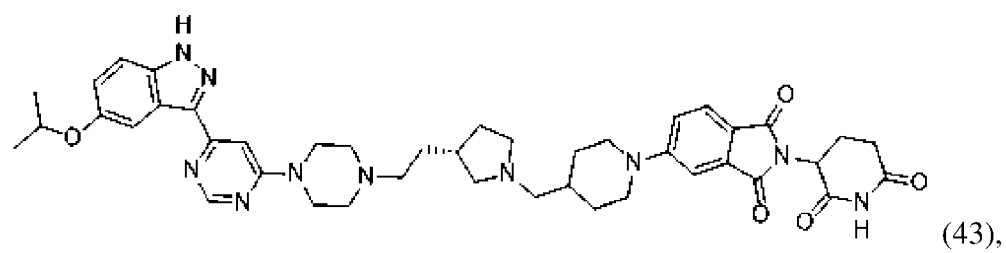
(40),



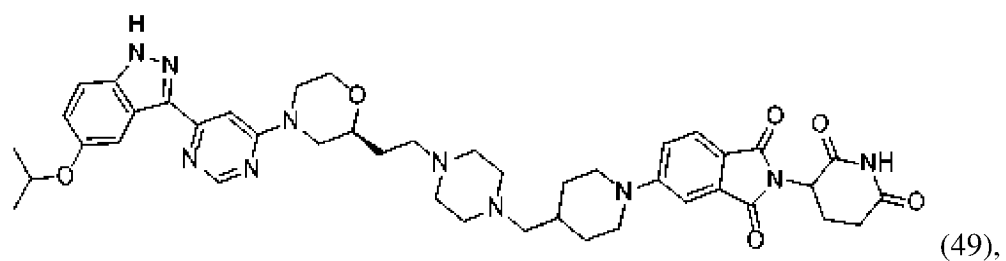
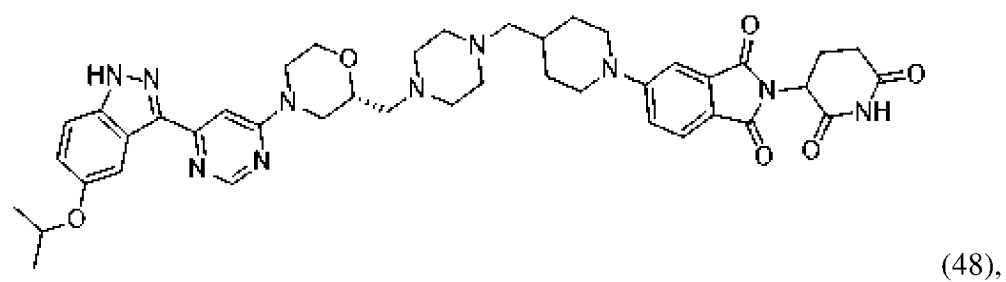
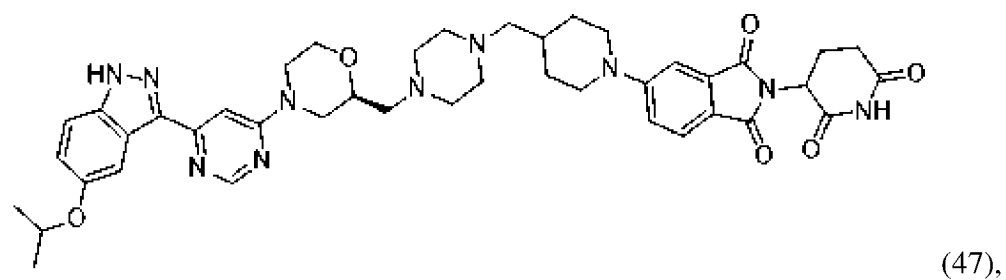
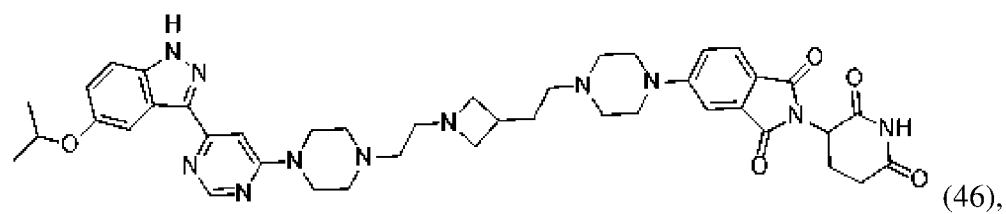
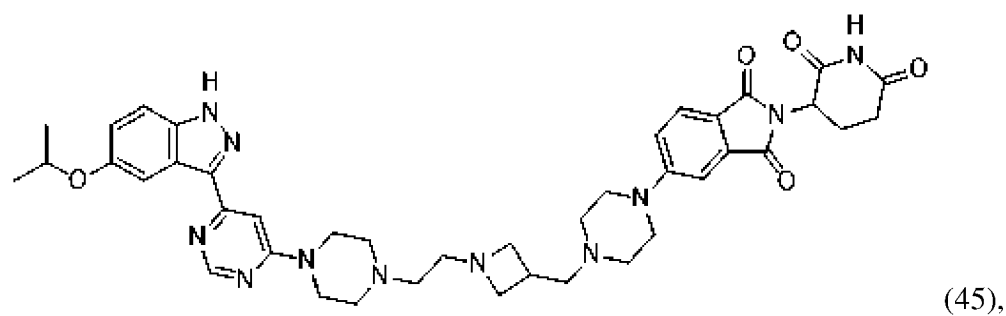
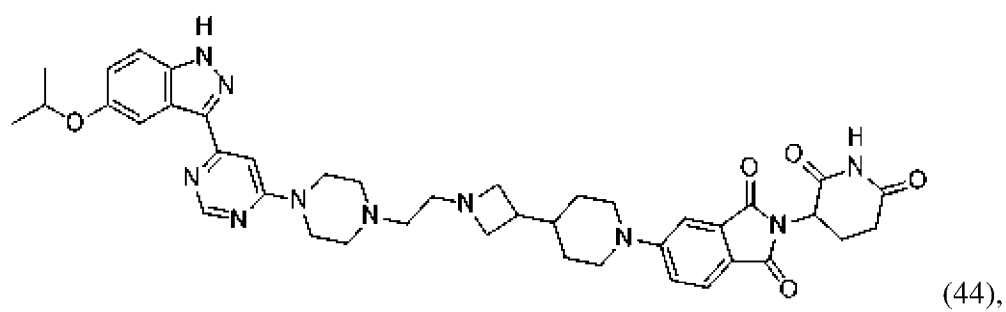
(41),

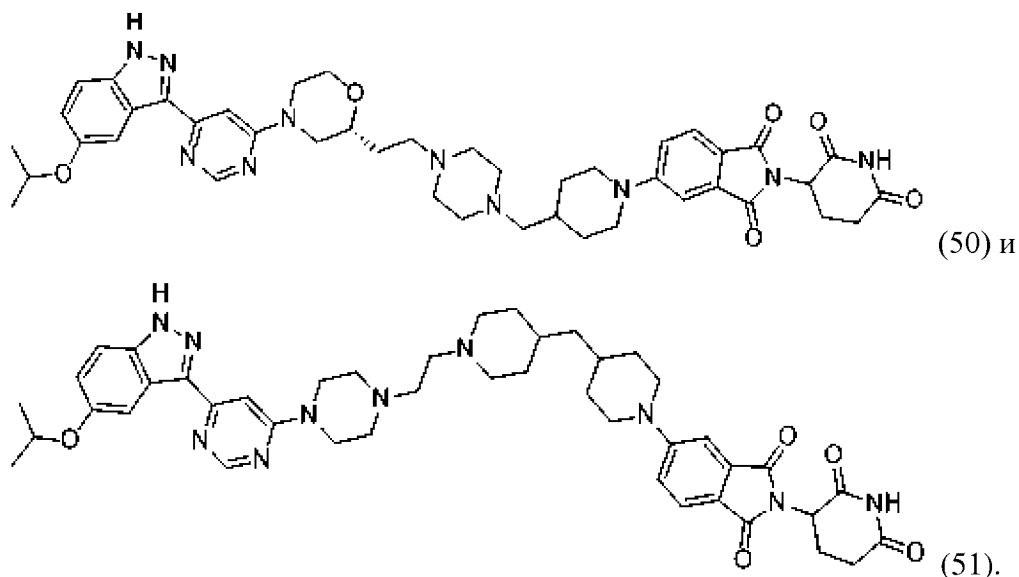


(42),



(43),





23. Композиция, содержащая эффективное количество бифункционального соединения по любому из пп. 1-22 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Композиция по п. 23, причем композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный биоактивный агент или второе бифункциональное соединение по любому из пп. 1-22.

25. Композиция по п. 24, в которой дополнительный биоактивный агент представляет собой противовоспалительный агент, химиотерапевтический агент или иммуномодулирующий агент.

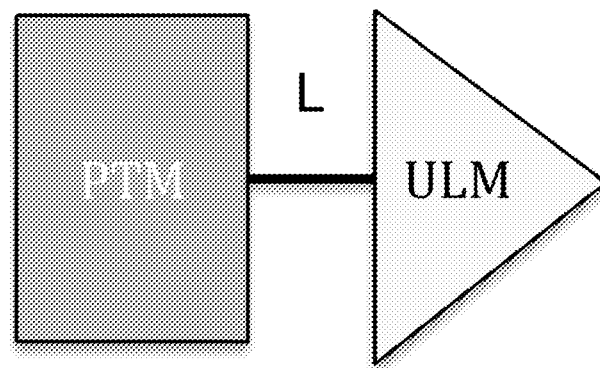
26. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-22, для лечения заболевания, нарушения или симптома, случайно связанного с LRRK2, у субъекта, при этом композиция является эффективной для лечения или улучшения заболевания, нарушения или по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

27. Композиция по п. 26, причем заболевание или нарушение представляет собой идиопатическую болезнь Паркинсона (БП), связанную с мутацией LRRK2 БП, первичные таупатии, деменцию с тельцами Леви, болезнь Крона, проказу и/или нейровоспаление.

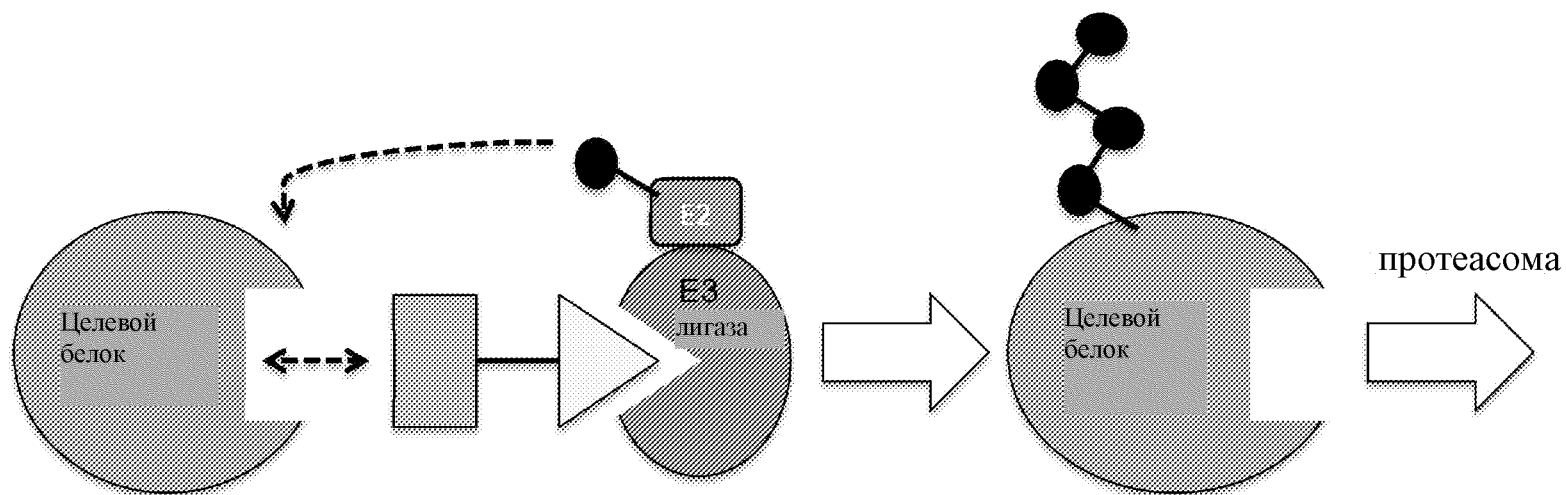
28. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или симптома, связанного с LRRK2, включающий в себя предоставление пациенту, нуждающемуся в этом, и введение эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или композиции, его содержащей, при этом соединение или композиция являются эффективными при лечении или облегчении заболевания, нарушения или по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

По доверенности

ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



Деградируемый целевой белок