(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392910 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.07

(22) Дата подачи заявки
2022.04.15

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА С УЧАСТИЕМ BCL6 И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/175,678**
(32) **2021.04.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/025041**
(87) **WO 2022/221673 2022.10.20**

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

(72) Изобретатель:
Берлин Майкл, Дун Ханьцин, Шерман Дэн, Снайдер Лоуренс Б., Ван Цзин, Чжан Вэй (US)

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

(57) В данном документе описаны бифункциональные соединения, которые находят применение в качестве модуляторов белка 6 В-клеточной лимфомы (BCL6; целевой белок). В частности, бифункциональные соединения по настоящему изобретению содержат на одном конце лиганд цереблона, который связывается с соответствующей Е3-убиквитинлигазой, а на другом конце - фрагмент, который связывает целевой белок таким образом, что целевой белок размещается в непосредственной близости от убиквитинлигазы с осуществлением разрушения (и ингибирования) целевого белка. Бифункциональные соединения по настоящему изобретению характеризуются широким спектром видов фармакологической активности, ассоциированных с разрушением/ингибированием целевого белка. С помощью соединений и композиций по настоящему изобретению лечат или предупреждают заболевания или нарушения, обусловленные агрегацией или накоплением целевого белка.

202392910 A1

202392910 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579295EA/023

МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА С УЧАСТИЕМ BCL6 И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящее изобретение испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/175678, поданной 16 апреля 2021 г. под названием «МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА С УЧАСТИЕМ BCL6 И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ», которая включена в данный документ во всей своей полноте для всех целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0002] Заявка на патент США с регистрационным номером 17/073135, поданная 16 октября 2020 г., и заявка на патент США с регистрационным номером 15/730728, поданная 11 октября 2017 г., опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2018/0099940, и заявка на патент США с регистрационным номером 14/686640, поданная 14 апреля 2015 г., опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2015/0291562, и заявка на патент США с регистрационным номером 14/792414, поданная 6 июля 2015 г., опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2016/0058872, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Кроме того, все источники, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] В описании представлены бифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу, а также связанные с ними способы применения. Бифункциональные соединения пригодны в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования, например, белка B-клеточной лимфомы 6 (BCL6), которые затем разрушаются и/или иным образом ингибируются с помощью бифункциональных соединений по настоящему изобретению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Большинство низкомолекулярных лекарственных средств связывают ферменты или рецепторы в плотных и четко определенных карманах. С другой стороны, общеизвестно, что осуществить целенаправленное воздействие на белок-белковые взаимодействия с применением малых молекул сложно из-за их больших поверхностей контакта и участия мелких бороздок или плоских поверхностей соприкосновения. E3-убиквитинлигазы (из которых сотни известны у людей) придают субстратную специфичность убиквитинированию и, следовательно, являются более привлекательными терапевтическими мишенями, чем обычные ингибиторы протеасом, из-за их специфичности в отношении определенных белковых субстратов. Разработка лигандов E3-лигаз оказалась сложной, частично из-за того факта, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Однако недавние разработки позволили получить

специфические лиганды, которые связываются с этими лигазами. Например, с момента открытия нутлинов, первых низкомолекулярных ингибиторов Е3-лигаз, сообщалось о дополнительных соединениях, которые целенаправленно воздействуют на Е3-лигазы, однако данная область остается недостаточно развитой.

[0005] Цереблон представляет собой белок, который у людей кодируется геном CRBN. Ортологи CRBN являются высококонсервативными от растений до людей, что подчеркивает его физиологическое значение. Цереблон входит в состав Е3-убиквитинлигазного комплекса со связывающимся с поврежденной ДНК белком 1 (DDB1), куллином-4А (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Данный комплекс убиквитинирует ряд других белков. Посредством механизма, который еще полностью не был выяснен, убиквитинирование целевых белков с помощью цереблона 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 образование конечностей и слухового пузырька. Конечный результат состоит в том, что данный убиквитинлигазный комплекс является важным для роста конечностей у эмбрионов. В отсутствие цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающийся с поврежденной ДНК.

[0006] Бифункциональные соединения, такие как соединения, описанные в публикациях заявок на патент США 2015-0291562 и 2014-0356322 (включены в данный документ посредством ссылки), выполняют функцию рекрутирования эндогенных белков к Е3-убиквитинлигазе для разрушения. В частности, в публикациях описаны бифункциональные или химерные соединения, осуществляющие целенаправленное воздействие посредством протеолиза (PROTAC), которые находят применение в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования разнообразных полипептидов и других белков, которые затем разрушаются и/или иным образом ингибируются с помощью бифункциональных соединений.

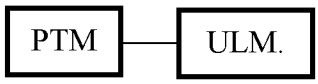
[0007] В данной области техники все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболевания, ассоциированного с (i) аномальной экспрессией и/или активностью BCL6 и/или (ii) сверхэкспрессией или агрегацией белка 6 В-клеточной лимфомы (BCL6). Однако неспецифические эффекты и невозможность целенаправленно воздействовать на BCL6 и модулировать его остаются препятствиями для разработки эффективных средств лечения. В связи с этим низкомолекулярные терапевтические средства, которые целенаправленно воздействуют на BCL6 и которые задействуют или усиливают субстратную специфичность Е3-убиквитинлигазы (например, цереблона), будут весьма полезными.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем изобретении описаны бифункциональные соединения, функция которых состоит в рекрутировании эндогенных белков к Е3-убиквитинлигазе для разрушения, и способы их применения. В частности, в настоящем изобретении представлены бифункциональные или химерные соединения, осуществляющие

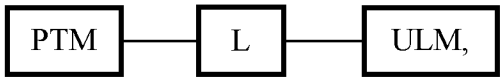
целенаправленное воздействие посредством протеолиза, которые находят использование в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования разнообразных полипептидов и других белков, которые затем разрушаются и/или иным образом ингибируются с помощью бифункциональных соединений, описанных в данном документе. Преимущество соединений, предусмотренных в данном документе, состоит в том, что возможен широкий спектр фармакологических активностей, согласующийся с разрушением/ингибированием целевых полипептидов из практически любого класса или семейства белков. Кроме того, в описании представлены способы применения эффективного количества соединений, описанных в данном документе, для лечения или облегчения болезненного состояния, такого как рак, например, лимфома, В-клеточная неходжкинская лимфома, В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома, В-клеточный лейкоз, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, немелкоклеточный рак легкого.

[0009] Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены бифункциональные соединения, которые содержат фрагмент, связывающий Е3-убиквитинлигазу (т. е. лиганд для Е3-убиквитинлигазы или группа «ULM»), и фрагмент, который связывает целевой белок (т. е. лиганд, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид, или группа «PTM») так, что целевой белок/полипептид размещается в непосредственной близости от убиквитинлигазы для осуществления разрушения (и ингибирования) данного белка. В предпочтительном варианте осуществления ULM (модулятор убиквитинлигазы) может представлять собой фрагмент, связывающийся с цереблоном Е3-убиквитинлигазного комплекса (CLM). Например, структура бифункционального соединения может быть изображена следующим образом:



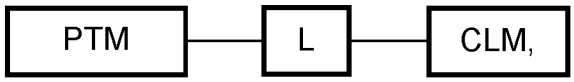
[0010] Соответствующие положения фрагментов PTM и ULM (например, CLM), а также их количество, как проиллюстрировано в данном документе, предусмотрены только в качестве примера и не предназначены для ограничения соединений каким-либо образом. Специалисту в данной области техники будет понятно, что бифункциональные соединения, описанные в данном документе, можно синтезировать таким образом, что количество и положение соответствующих функциональных фрагментов могут варьироваться по необходимости.

[0011] В определенных вариантах осуществления бифункциональное соединение дополнительно содержит химический линкер («L»). В данном примере структура бифункционального соединения может быть изображена следующим образом:



где PTM представляет собой фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид, L представляет собой линкер, например связь или химическую группу, связывающий PTM с ULM, и ULM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса (CLM).

[0012] Например, структура бифункционального соединения может быть изображена следующим образом:



где PTM представляет собой фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид; «L» представляет собой линкер (например, связь или химическую линкерную группу), связывающий PTM и CLM; и CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса, который связывается с цереблоном.

[0013] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат несколько независимо выбранных ULM, несколько PTM, несколько химических линкеров или их комбинацию.

[0014] В одном варианте осуществления CLM содержит химическую группу, полученную из имида, тиоимида, амида или тиоамида. В конкретном варианте осуществления химическая группа представляет собой фталимидогруппу или ее аналог или производное. В определенном варианте осуществления CLM представляет собой талидомид, леналидомид, помалидомид, их аналоги, их изостеры или их производные. Другие рассматриваемые CLM описаны в публикации заявки на патент США № 2015/0291562, которая включена в данный документ во всей своей полноте.

[0015] В определенных вариантах осуществления «L» представляет собой связь. В дополнительных вариантах осуществления линкер «L» представляет собой соединяющую молекулу линейной структуры с количеством отличных от водорода атомов, находящимся в диапазоне от 1 до 20. Соединяющая молекула «L» может содержать без ограничения функциональные группы, такие как эфирная, амидная, алкановая, алкеновая, алкиновая группы, кетогруппа, гидроксильная группа, группа карбоновой кислоты, тиоэфирная, сульфоксидная и сульфоновая группы. Линкер может содержать ароматические, гетероароматические, циклические, бициклические и 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 множество атомов фтора.

[0016] В определенных вариантах осуществления CLM представляет собой производное пиперидин-2,6-диона, где пиперидин-2,6-дион может быть замещен в 3-положении, и при этом 3-замещение может представлять собой замещение бициклическими гетероароматическими соединениями с соединением в виде связи C-N или связи C-C. Примеры CLM могут представлять собой без ограничения помалидомид, леналидомид и талидомид, а также их производные.

[0017] В дополнительном аспекте в описании предусмотрены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтические композиции модулируют разрушение и/или ингибирование белка у пациента или субъекта, например, у животного, как, например, у человека, и могут применяться для лечения или облегчения болезненных состояний или состояний, модулирование которых обеспечивается посредством разрушения/ингибирования белка. В определенных вариантах осуществления терапевтические композиции, описанные в данном документе, можно применять для обеспечения разрушения белков, представляющих интерес, для лечения или облегчения заболевания, например, рака. В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ убиквитинирования/разрушения целевого белка в клетке. В определенных вариантах осуществления способ включает введение бифункционального соединения, описанного в данном документе и содержащего PTM и CLM, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, описанного далее в данном документе, где CLM связан с PTM посредством линкера для целенаправленного воздействия на белок, который связывается с PTM с целью разрушения. Аналогично PTM может быть связан с CLM посредством линкера для целенаправленного воздействия на белок или полипептид с целью их разрушения. Разрушение целевого белка будет происходить при размещении целевого белка в непосредственной близости от E3-убиквитинлигазы, что, таким образом, приводит к разрушению целевого белка/ингибированию эффектов целевого белка и контролю уровней белка. Контроль уровней белка, предоставляемый настоящим изобретением, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, которые модулируются за счет целевого белка посредством снижения уровня этого белка в клетках пациента.

[0018] В еще одном аспекте в описании предусмотрены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома 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 приемлемый носитель, где композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения или их симптома у субъекта.

[0019] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[0020] Предшествующие общие области применения приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения. Дополнительные объекты и преимущества, связанные с композициями, способами и процессами по настоящему изобретению, будут понятны специалисту в данной области техники в свете данных формулы изобретения, описания и

примеров. Например, различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения можно применять в многочисленных комбинациях, все из которых явным образом предусмотрены настоящим описанием. Эти дополнительные аспекты и варианты осуществления явным образом включены в объем настоящего изобретения. Публикации и другие материалы, применяемые в данном документе для освещения уровня техники настоящего изобретения и, в конкретных случаях, для предоставления дополнительных подробностей в отношении его реализации на практике, включены посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0021] Сопутствующие графические материалы, которые включены в описание и образуют его часть, иллюстрируют несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для объяснения идей настоящего изобретения. Графические материалы предназначены только для иллюстрации варианта осуществления настоящего изобретения и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение. Дополнительные объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, рассматриваемого совместно с сопутствующими фигурами, демонстрирующими иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, в которых:

[0022] **Фигуры 1A и 1B**. Иллюстрация общего принципа гетеробифункциональных обеспечивающих разрушение соединений по настоящему изобретению. (**A**) Иллюстративные гетеробифункциональные обеспечивающие разрушение соединения, содержат фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок (PTM; *заштрихованный прямоугольник темного цвета*), фрагмент, связывающий убиквитинлигазу (ULM; *заштрихованный треугольник светлого цвета*), и необязательно линкерный фрагмент (L; *черная линия*), связывающий или присоединяющий PTM к ULM. (**B**) Проиллюстрировано функциональное применение гетеробифункциональных обеспечивающих разрушение соединений, описанных в данном документе. Вкратце, ULM распознает и связывается со специфичной E3-убиквитинлигазой, и PTM связывается и рекрутирует целевой белок, приводя его в непосредственную близость от E3-убиквитинлигазы. Как правило, E3-убиквитинлигаза образует комплекс с E2-убиквитинконъюгирующим белком и либо отдельно, либо с помощью белка E2 катализирует присоединение убиквитина (*темные круги*) к лизину в целевом белке посредством изопептидной связи. На полиубиквитинированный белок (*крайний справа*) затем целенаправленно воздействуют с целью разрушения с помощью протеосомального механизма клетки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0023] Следующее подробное описание предусмотрено для оказания специалисту в данной области техники поддержки в отношении реализации настоящего изобретения на практике. Специалисты в данной области техники могут осуществлять модификации и изменения в вариантах осуществления, описанных в данном документе, без отступления от сущности или объема настоящего изобретения. Все публикации, заявки на патенты,

патенты, фигуры и другие источники, упомянутые в данном документе, явным образом включены посредством ссылки во всей своей полноте.

[0024] В настоящем изобретении описаны композиции и способы, которые относятся к удивительному и неожиданному открытию того, что белок Е3-убиквитинлигазного комплекса (например, цереблон Е3-убиквитинлигазного комплекса) убиквитинирует целевой белок, как только его и целевой белок размещает в непосредственной близости друг от друга бифункциональная или химерная конструкция, которая связывает белок Е3-убиквитинлигазного комплекса и целевой белок. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает такие соединения и композиции, содержащие фрагмент, связывающий Е3-убиквитинлигазу («ULM»), связанный с фрагментом, связывающим белок-мишень («PTM»), что обеспечивает убиквитинирование выбранного целевого белка с обеспечением разрушения целевого белка протеасомой (*см.* фигуры 1А и 1В). В настоящем изобретении также предусмотрены библиотека композиций и ее применение.

[0025] В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые содержат лиганд, например, низкомолекулярный лиганд (т. е. характеризующийся молекулярной массой, составляющей менее 2000, 1000, 500 или 200 дальтон), который способен связываться с убиквитинлигазой, такой как цереблон. Соединения также содержат фрагмент, который способен связываться с целевым белком таким образом, что целевой белок размещается в непосредственной близости от убиквитинлигазы для осуществления разрушения (и/или ингибирования) данного белка. Малая молекула может означать, в дополнение к вышеуказанному, что молекула не представляет собой пептидил, т. е. обычно не считается пептидом, например, содержит менее 4, 3 или 2 аминокислот. В соответствии с настоящим описанием PTM, ULM или бифункциональная молекула, обеспечивающая разрушение, может представлять собой малую молекулу.

[0026] Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, применяемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предполагается как ограничивающая настоящее изобретение.

[0027] Если предусмотрен диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное (как, например, в случае группы, содержащей определенное количество атомов углерода, в случае которой предусмотрено количество каждого атома углерода, который попадает в диапазон), между верхним и нижним пределами данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне охватываются настоящим изобретением. Верхние и нижние пределы этих меньших диапазонов, которые могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, также охватываются настоящим изобретением, с учетом любого конкретно

исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

[0028] Для описания настоящего изобретения применяются следующие термины. В случаях, если термин конкретно не определен в данном документе, то такой термин имеет значение, общепризнанное специалистами в данной области техники, при применении этого термина в соответствующем контексте его применения в описании настоящего изобретения.

[0029] Формы единственного числа, применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, применяются в данном документе для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа, если в контексте явно не указано иное. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0030] Фразу «и/или», применяемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один или оба» из элементов, объединенных таким образом, т. е. элементов, которые в одних случаях присутствуют совместно, а в других случаях присутствуют раздельно. Многие элементы, перечисленные с помощью «и/или», должны быть истолкованы таким же образом, т. е. «один или более» элементов, объединенных таким образом. Могут необязательно присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно определенных выражением «и/или», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В», в случае применения совместно с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы) и т. д.

[0031] Как применяется в данном документе в описании и в формуле изобретения термин «или» следует понимать как имеющий такое же значение, как «и/или», определенное выше. Например, при разделении объектов в перечне «или» или «и/или» следует понимать как включающие, т. е. включение по меньшей мере одного, но также включение более одного из числа или перечня элементов и необязательно дополнительных объектов, не включенных в перечень. Только термины, четко указывающие на противоположное, такие как «только один из» или «точно один из», или, если применяется в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению точно одного элемента из числа или перечня элементов. В целом, термин «или», применяемый в данном документе, следует понимать только как указывающий на исключающие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), если ему предшествуют термины исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из» или «точно один из».

[0032] В формуле изобретения, а также в вышеприведенном описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «предусматривающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п. следует понимать как открытые, т. е. означающие включающий без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «по сути состоящий из» должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами соответственно, как изложено в разделе 2111.03 руководства по процедурам патентной экспертизы патентного ведомства США.

[0033] Применяемую в данном документе в описании и в формуле изобретения фразу «по меньшей мере один» по отношению к перечню из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в перечне элементов, но не обязательно включающую по меньшей мере один из абсолютно всех элементов, конкретно перечисленных в перечне элементов, и не исключающую любые комбинации элементов из перечня элементов. Данное определение также допускает то, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно идентифицированных в перечне элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или эквивалентно «по меньшей мере один из А или В», или эквивалентно «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В, без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А и по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно включая другие элементы) и т. д.

[0034] Также следует понимать, что в определенных способах, описанных в данном документе, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором изложены стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

[0035] Термины «совместное введение» и «осуществление совместного введения» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время), так и к разделенному во времени введению (введению одного или более терапевтических средств в момент времени, отличный от момента введения дополнительного терапевтического средства или средств), при условии, что терапевтические средства присутствуют у пациента до некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время. В определенных предпочтительных аспектах одно или более соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, вводят совместно в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным средством, в том числе, в

частности, противораковым средством. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к синергетической активности и/или терапии, в том числе противораковой активности.

[0036] Термин «соединение», применяемый в данном документе, если не указано иное, относится к любому конкретному химическому соединению, раскрытому в данном документе, и включает его таутомеры, региоизомеры, геометрические изомеры и, где применимо, стереоизомеры, в том числе оптические изомеры (энантиомеры) и другие стереоизомеры (диастереомеры), а также фармацевтически приемлемые соли и производные, в том числе пролекарство и/или его дейтерированные формы, где применимо, в соответствующем контексте. Рассматриваемые дейтерированные малые молекулы представляют собой молекулы, в которых один или более атомов водорода, содержащихся в молекуле лекарственного средства, были заменены дейтерием.

[0037] При его применении в соответствующем контексте термин «соединение» обычно относится к одному соединению, но он также может включать другие соединения, такие как стереоизомеры, региоизомеры и/или оптические изомеры (в том числе рацемические смеси), а также конкретные энантиомеры или энантиомерно обогащенные смеси раскрытых соединений. В соответствующем контексте данный термин также относится к соединениям в формах пролекарств, которые были модифицированы для облегчения введения и доставки соединений к сайту активности. Следует отметить, что при описании соединений по настоящему изобретению среди прочего описаны многочисленные заместители и переменные, связанные с ними. Специалисты в данной области техники поймут, что молекулы, которые описаны в данном документе, представляют собой стабильные соединения, как в общем описано ниже в данном документе. Если показана связь, то как двойная связь, так и одинарная связь представлены или понимаются в контексте показанного соединения и широко известных правил взаимодействия в соответствии с валентностью.

[0038] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному субстратному белку, осуществляя целенаправленное воздействие на субстратный белок с целью его разрушения. Например, цереблон представляет собой белок E3-убиквитинлигазного комплекса, который отдельно или в комбинации с E2-убиквитинконъюгирующим ферментом обусловливает присоединение убиквитина к лизину в целевом белке и затем осуществляет целенаправленное воздействие на конкретные белковые субстраты для разрушения с помощью протеасомы. Таким образом, E3-убиквитинлигаза отдельно или в комплексе с E2-убиквитинконъюгирующим ферментом отвечает за перенос убиквитина к целевым белкам. В целом убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании таким образом, что второй убиквитин присоединяется к первому, третий присоединяется ко второму и т. д. Посредством полиубиквитинирования белки метятся для разрушения с помощью протеасомы. Однако существуют некоторые явления убиквитинирования, которые ограничены моноубиквитинированием, при котором к молекуле субстрата

убиквитинлигазой добавляется только один убиквитин. Моноубиквитинированные белки не являются мишенями для протеасомы для разрушения, но вместо этого их расположение в клетке или функция могут быть изменены, например, посредством связывания других белков, которые содержат домены, способные к связыванию убиквитина. Дополнительно усложняет задачу то, что E3 способен целенаправленно воздействовать на различные лизины в убиквитине с образованием цепей. Наиболее распространенный лизин представляет собой Lys48 в цепи убиквитина. Данный лизин применяется для образования полиубиквитина, который распознается протеасомой.

[0039] Термин «пациент» или «субъект» применяется на всем протяжении настоящего описания для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому предоставляется лечение, в том числе профилактическое лечение, с помощью композиций в соответствии с настоящим изобретением. Для лечения тех инфекций, состояний или болезненных состояний, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин пациент относится к данному конкретному животному, в том числе домашнему животному, такому как собака или кошка, или сельскохозяйственному животному, такому как лошадь, корова, овца и т. д. В общем, в настоящем изобретении термин пациент относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста применения данного термина.

[0040] Термин «эффективный» применяется для описания количества соединения, композиции или компонента, которые при применении в контексте их предполагаемого применения приводят к достижению требуемого результата. Термин «эффективный» включает все другие термины, связанные с эффективным количеством или эффективной концентрацией, которые иным образом описаны или применяются в настоящей заявке.

[0041] **Соединения и композиции**

[0042] В одном аспекте в описании представлены соединения, содержащие фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу («ULM»), который представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса («CLM»). В иллюстративном варианте осуществления ULM связан с фрагментом, связывающим целевой белок (PTM), с помощью химического линкера (L) в соответствии со структурой:

(A) PTM-L-ULM,

где L представляет собой связь или химическую линкерную группу, ULM представляет собой фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу, и PTM представляет собой фрагмент, связывающий целевой белок. Количество и/или относительные положения фрагментов в соединениях, проиллюстрированных в данном документе, предусмотрены только в качестве примера. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, описанные в данном документе, можно синтезировать с любым требуемым количеством и/или относительным положением соответствующих функциональных фрагментов.

[0043] Термины ULM и CLM применяют в их включительном смысле, если в контексте не указано иное. Например, термин ULM включает все ULM, в том числе те,

которые связывают цереблон (т. е. CLM). Дополнительно термин CLM включает все фрагменты, связывающиеся с цереблоном.

[0044] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены бифункциональные или мультифункциональные соединения, пригодные для регулирования активности белка посредством индуцирования разрушения целевого белка. В определенных вариантах осуществления соединение содержит CLM, связанный, например, связанный ковалентно, непосредственно или опосредованно, с фрагментом, который связывает целевой белок (т. е. фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, или «PTM»). В определенных вариантах осуществления CLM и PTM соединены или связаны с помощью химического линкера (L). CLM связывает цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса, и PTM распознает целевой белок, и при этом взаимодействие соответствующих фрагментов с их мишенями способствует разрушению целевого белка путем размещения целевого белка в непосредственной близости к белку убиквитинлигазного комплекса. Иллюстративное бифункциональное соединение может быть изображено как:

(B) PTM-CLM.

[0045] В определенных вариантах осуществления бифункциональное соединение дополнительно содержит химический линкер («L»). Например, бифункциональное соединение может быть изображено как:

(C) PTM-L-CLM,

где PTM представляет собой фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид, L представляет собой химический линкер, и CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса.

[0046] В определенных вариантах осуществления ULM (например, CLM) демонстрирует активность или связывается с E3-убиквитинлигазой (например, цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса) с IC_{50}, составляющей менее приблизительно 200 мкМ. IC_{50} можно определить в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, например, с помощью анализа поляризации флуоресценции.

[0047] В определенных дополнительных вариантах осуществления бифункциональные соединения, описанные в данном документе, демонстрируют активность с IC_{50}, составляющей менее приблизительно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мМ, или менее приблизительно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мкМ, или менее приблизительно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 нМ, или менее приблизительно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 пМ.

[0048] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат несколько PTM (целенаправленно воздействующих на одинаковые или различные белковые мишени), несколько ULM, один или более ULM (т. е. фрагментов, которые специфически связываются с несколькими/различными белками E3-убиквитинлигазного комплекса, например, цереблоном) или их комбинацию. В любом из

аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, PTM и ULM (например, CLM) могут быть связаны непосредственно или с помощью одного или более химических линкеров или их комбинации. В дополнительных вариантах осуществления, где соединение содержит несколько ULM, ULM могут относиться к одной и той же E3-убиквитинлигазе, или каждый соответствующий ULM способен специфически связываться с другой E3-убиквитинлигазой. В еще одних дополнительных вариантах осуществления, где соединение содержит несколько PTM, PTM способны связывать один и тот же целевой белок, или каждый соответствующий PTM способен специфически связываться с другим целевым белком.

[0049] В определенных вариантах осуществления, где соединение содержит несколько ULM, ULM являются идентичными. В дополнительных вариантах осуществления в соединении, содержащем множество ULM (например, ULM, ULM' и т. д.), по меньшей мере один PTM связан с ULM непосредственно, или связан с помощью химического линкера (L), или как одного, так и другого. В определенных дополнительных вариантах осуществления соединение, содержащее множество ULM, дополнительно содержит несколько PTM. В еще одних дополнительных вариантах осуществления PTM являются одинаковыми или необязательно различными. В еще одних дополнительных вариантах осуществления, где PTM являются различными, соответствующие PTM способны связывать одну и ту же белковую мишень или специфически связываться с различными белковыми мишенями.

[0050] В определенных вариантах осуществления соединение может содержать множество ULM и/или множество ULM'. В дополнительных вариантах осуществления соединение, содержащее по меньшей мере два различных ULM, множество ULM и/или множество ULM', дополнительно содержит по меньшей мере один PTM, связанный с ULM или ULM' непосредственно, или связанный с помощью химического линкера, или как одного, так и другого. В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, соединение, содержащее по меньшей мере два различных ULM, может дополнительно содержать несколько PTM. В еще одних дополнительных вариантах осуществления PTM являются одинаковыми или необязательно различными. В еще одних дополнительных вариантах осуществления, где PTM являются различными, соответствующие PTM способны связывать одну и ту же белковую мишень или специфически связываться с различными белковыми мишенями. В дополнительных вариантах осуществления PTM как таковой представляет собой ULM (или ULM'), такой как CLM и/или CLM'.

[0051] В дополнительных вариантах осуществления в описании предусмотрены соединения, описанные в данном документе, в том числе их энантиомеры, диастереомеры, сольваты и полиморфы, в том числе их фармацевтически приемлемые солевые формы, например, солевые формы присоединения кислоты и основания.

[0052] Термин «независимо» применяется в данном документе для указания того, что переменная, которая используется независимо, варьируется независимо от применения к применению.

[0053] Под термином «алкил» в его соответствующем контексте следует понимать линейный, разветвленный или циклический полностью насыщенный углеводородный радикал или алкильную группу, предпочтительно C_1-C_{10}, более предпочтительно C_1-C_6, в качестве альтернативы C_1-C_3алкильную группу, которая может быть необязательно замещена. Примеры алкильных групп представляют собой, среди прочих, 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. В определенных вариантах осуществления алкильная группа имеет на конце галогенсодержащую группу (At, Br, Cl, F или I). В определенных предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут применяться для ковалентного связывания с ферментами, представляющими собой дегалогеназу. Данные соединения, как правило, содержат боковую цепь (часто соединенную с помощью полиэтиленгликолевой группы), которая заканчивается алкильной группой, которая содержит заместитель, представляющий собой галоген (часто хлор или бром), на своем дистальном конце, которая обеспечивает ковалентное связывание соединения, содержащего такой фрагмент, с белком.

[0054] Термин «алкенил» относится к линейным, разветвленным или циклическим углеводородным радикалам C_2-C_{10} (предпочтительно C_2-C_6), содержащим по меньшей мере одну связь C=C.

[0055] Термин «алкинил» относится к линейным, разветвленным или циклическим углеводородным радикалам C_2-C_{10} (предпочтительно C_2-C_6), содержащим по меньшей мере одну связь C≡C.

[0056] Термин «алкилен», если применяется, относится к группе $-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число, как правило, 0-6), которая может быть необязательно замещена. Если группа замещена, то алкиленовая группа предпочтительно замещена по одной или более метиленовым группам C_1-C_6алкильной группой (в том числе циклопропильной группой или трет-бутильной группой), но также может быть замещена одной или более галогенсодержащими группами, предпочтительно 1-3 галогенсодержащими группами, или одной или двумя гидроксильными группами, группами O-(C_1-C_6алкил) или боковыми цепями аминокислот, как далее раскрыто в данном документе. В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа может быть замещена уретаном или алкоксигруппой (или другой группой), которая дополнительно замещена полиэтиленгликолевой цепью (1-10, предпочтительно 1-6, часто 1-4 этиленгликолевых звеньев), которая замещена (предпочтительно но не исключительно на дистальном конце полиэтиленгликолевой цепи) алкильной цепью, замещенной одной галогенсодержащей группой, предпочтительно хлорсодержащей группой. В еще одних

вариантах осуществления алкиленовая (часто метиленовая) группа может быть замещена группой в виде боковой цепи аминокислоты, такой как группа в виде 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.

[0057] Под термином «незамещенный» следует понимать замещенный только атомами водорода. Диапазон атомов углерода, который включает C_0, означает, что углерод отсутствует и заменен на H. Таким образом, диапазон атомов углерода, который представляет собой C_0-C_6, включает 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода, а в случае C_0 вместо углерода находится H.

[0058] Под термином «замещенный» или «необязательно замещенный» следует понимать независимо (т. е. если встречается более одного заместителя, каждый заместитель является независимым от другого заместителя) один или более заместителей (независимо не более пяти заместителей, предпочтительно не более трех заместителей, часто 1 или 2 заместителя при фрагменте в соединении в соответствии с настоящим изобретением, и может включать заместители, которые сами могут быть дополнительно замещены) в положении атома углерода (или азота) в любом месте в молекуле в соответствующем контексте, и под заместителями подразумеваются гидроксил, тиол, карбоксил, циано (C≡N), нитро (NO_2), галоген (предпочтительно 1, 2 или 3 атома галогена, особенно при алкиле, особенно метильной группе, например, трифторметил), алкильная группа (предпочтительно C_1-C_{10}, более предпочтительно C_1-C_6), арил (особенно фенил и замещенный фенил, например, бензил или бензоил), алкоксигруппа (предпочтительно C_1-C_6алкил или арил, в том числе фенил и замещенный фенил), тиоэфир (C_1-C_6алкил или арил), ацил (предпочтительно C_1-C_6ацил), сложный эфир или сложный тиоэфир (предпочтительно C_1-C_6алкил или арил), в том числе сложный алкиленовый эфир (таким образом, что присоединение происходит по алкиленовой группе, а не по сложноэфирной функциональной группе, которая является предпочтительно замещенной C_1-C_6алкильной или арильной группой), предпочтительно C_1-C_6алкил или арил, галоген (предпочтительно F или Cl), амин (в том числе пяти- или шестичленный циклический алкиленовый амин, в том числе дополнительно C_1-C_6алкиламин или C_1-C_6диалкиламин, при этом алкильные группы могут быть замещены одной или двумя гидроксильными группами) или необязательно замещенная группа -N(C_0-C_6алкил)C(O)(O-C_1-C_6алкил) (которая может быть необязательно замещена полиэтиленгликолевой цепью, с которой дополнительно связана алкильная группа, содержащая один атом галогена, предпочтительно заместитель, представляющий собой атом хлора), гидразин, амидо, предпочтительно замещенный одной или двумя C_1-C_6алкильными группами (в том числе карбоксамидом, который необязательно замещен одной или двумя C_1-C_6алкильными группами), алканол (предпочтительно C_1-C_6алкил или арил) или алкановая кислота (предпочтительно C_1-C_6алкил или арил). Заместители в соответствии с настоящим изобретением могут

включать, например, группы $-SiR_1R_2R_3$, где каждый из R_1 и R_2 описан далее в данном документе, и R_3 представляет собой H или C_1-C_6алкильную группу, предпочтительно R_1, R_2, R_3 в данном контексте представляют собой C_1-C_3алкильную группу (в том числе изопропиловую или трет-бутильную группу). Каждая из вышеописанных групп может быть непосредственно соединена с замещенным фрагментом, или в качестве альтернативы заместитель может быть соединен с замещенным фрагментом (предпочтительно в случае арильного или гетероарильного фрагмента) посредством необязательно замещенной группы $-(CH_2)_m-$ или в качестве альтернативы необязательно замещенных групп $-(OCH_2)_m-$, $-(OCH_2CH_2)_m-$ или $-(CH_2CH_2O)_m-$, которые могут быть замещены любым одним или более из вышеописанных заместителей. Алкиленовые группы $-(CH_2)_m-$, или группы $-(CH_2)_n-$, или другие цепи, такие как этиленгликолевые цепи, определенные выше, могут быть замещены в любом месте в цепи. Предпочтительные заместители при алкиленовых группах включают галоген или C_1-C_6алкильные (предпочтительно C_1-C_3) группы, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами, одной или двумя эфирными группами (группами O-C_1-C_6), не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно F), или боковую цепь аминокислоты, как далее описано в данном документе, и необязательно замещенный амид (предпочтительно карбоксамид, замещенный, как описано выше) или уретановые группы (часто с одним или двумя заместителями, представляющими собой C_0-C_6алкил, при этом группа(группы) может(могут) быть дополнительно замещена(замещены)). В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа (часто одна метиленовая группа) замещена одной или двумя необязательно замещенными C_1-C_6алкильными группами, предпочтительно C_1-C_4алкильной группой, чаще всего метильной или O-метильной группами или боковой цепью аминокислоты, как далее описано в данном документе. В настоящем изобретении фрагмент в молекуле может быть необязательно замещен не более чем пятью заместителями, предпочтительно не более чем тремя заместителями. Чаще всего в настоящем изобретении фрагменты, которые являются замещенными, замещены одним или двумя заместителями.

[0059] Под термином «замещенный» (каждый заместитель является независимым от любого другого заместителя) в контексте его применения также следует понимать C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, галоген, амидо, карбоксамидо, сульфон, в том числе сульфонамид, кето, карбокси, сложный C_1-C_6эфир (сложный оксиэфир или сложный эфир карбоновой кислоты), C_1-C_6кето, уретан $-O-C(O)-NR_1R_2$ или $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$, нитро, циано и амин (в том числе, в частности, C_1-C_6алкилен-NR_1R_2, моно- или дизамещенные C_1-C_6алкилом амины, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами). Каждая из данных групп содержит, если не указано иное, в соответствующем контексте 1-6 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления предпочтительные заместители будут включать, например, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (в данном контексте m и n равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6), -S-, -S(O)-, SO_2- или -NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, C_1-C_6алкил, $-(CH_2)_nO-(C_1$-C_6алкил), -

$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6алкил), -$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6алкил), -$(CH_2)_nC(O)O$-(C_1-C_6алкил), -$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1, -$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2, -$(OCH_2)_nOH$, -$(CH_2O)_nCOOH$, C_1-C_6алкил, -$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6алкил), -$(CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6алкил), -$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1, -$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2, -$S(O)_2$-R_S, -$S(O)$-R_S (R_S представляет собой C_1-C_6алкил или группу -$(CH_2)_m$-NR_1R_2), NO_2, CN или галоген (F, Cl, Br, I, предпочтительно F или Cl), в зависимости от контекста применения заместителя. Каждый из R_1 и R_2 в соответствующем контексте представляет собой H или C_1-C_6алкильную группу (которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фтором). В химическом контексте определенного соединения и применяемого заместителя под термином «замещенный» также следует понимать необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, как описано далее в данном документе. Алкиленовые группы также могут быть замещены, как далее раскрыто в данном документе, предпочтительно необязательно замещенными C_1-C_6алкильными группами (метил, этил, или гидроксиметил, или гидроксиэтил являются предпочтительными, обеспечивая таким образом хиральный центр), боковой цепью аминокислоты, как далее описано в данном документе, амидогруппой, как описано выше в данном документе, или уретановой группой O-C(O)-NR_1R_2, где R_1 и R_2 являются такими, как описано далее в данном документе, хотя в качестве заместителей также можно применять 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, где в соединении в конкретном положении молекулы необходимо замещение (в основном, из-за валентности), но замещение не указано, то данный заместитель толкуют или понимают как H, если контекст замещения не предполагает иное.

[0060] Термин «арил» или «ароматический» в соответствующем контексте относится к замещенному (как далее описано в данном документе) или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу, имеющему одно кольцо (например, бензол, фенил, бензил) или конденсированные кольца (например, нафтил, антраценил, фенантренил и т. д.), и он может быть связан с соединением в соответствии с настоящим изобретением в любом доступном устойчивом положении на кольце(кольцах), или как указано в ином случае в представленной химической структуре. Другие примеры арильных групп в соответствующем контексте могут включать, среди прочих, гетероциклические ароматические кольцевые системы, «гетероарильные» группы, содержащие один или более атомов азота, кислорода или серы в кольце (моноциклическом), такие как имидазол, фурил, пиррол, фуранил, тиен, тиазол, пиридин, пиримидин, пиразин, триазол, оксазол, или конденсированные кольцевые системы, такие как индол, хинолин, индолизин, азаиндолизин, бензофуразан и т. д., которые могут быть необязательно замещены, как описано выше. В число гетероарильных групп, которые могут быть упомянуты, включены, среди прочих, азотсодержащие гетероарильные

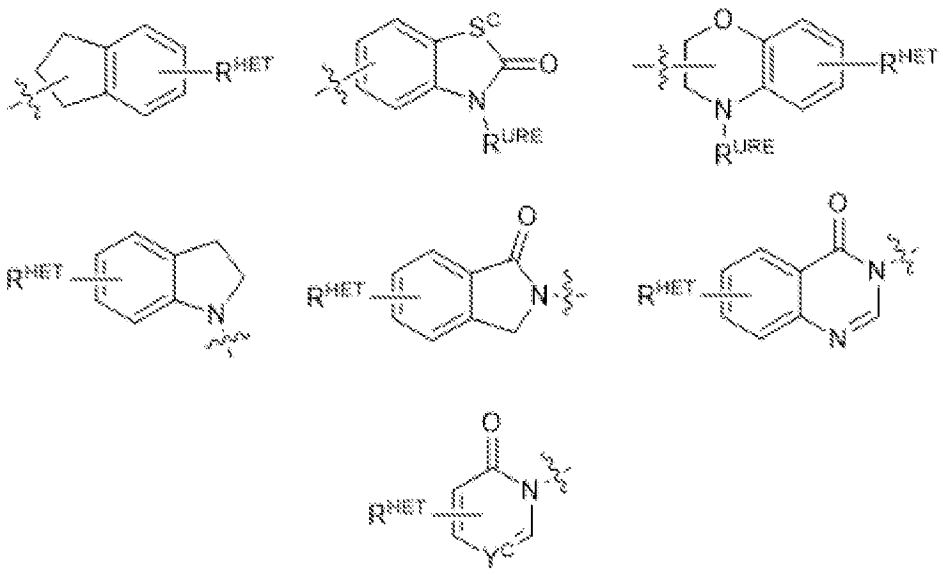
группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиразол, имидазол, триазол, триазин, тетразол, индол, изоиндол, индолизин, азаиндолизин, пурин, индазол, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, хинолизин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, имидазопиридин, имидазотриазин, пиразинопиридазин, 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, циклопентапиран, бензофуран и изобензофуран; а также 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, фуропиррол, пиридоксазин, фуропиридин, фуропиримидин, тиенопиримидин и оксазол, все из которых могут быть необязательно замещены.

[0061] Термин «замещенный арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей из по меньшей мере одного ароматического кольца или нескольких конденсированных колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим, где кольцо(кольца) замещено(замещены) одним или более заместителями. Например, арильная группа может содержать заместитель(-ли), выбранный(-ые) 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_6алкил)амина, где алкильная группа при амине необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно F, Cl), OH, COOH, C_1-C_6алкила, предпочтительно CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 или группы CN (замещение каждой из которых может происходить в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), необязательно замещенной фенильной группы (фенильная группа как таковая предпочтительно соединена с группой PTM, включая группу ULM, посредством линкерной группы), и/или по меньшей мере одного из F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 или группы CN (в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), нафтильной группы, которая может быть необязательно замещена, необязательно замещенного гетероарила, предпочтительно необязательно замещенного изоксазола, в том числе метилзамещенного изоксазола, необязательно замещенного оксазола, в том числе метилзамещенного оксазола, необязательно замещенного тиазола, в том числе метилзамещенного тиазола, необязательно замещенного изотиазола, в том числе метилзамещенного изотиазола, необязательно замещенного пиррола, в том числе метилзамещенного пиррола, необязательно замещенного имидазола, в том числе метилимидазола, необязательно замещенного бензимидазола или метоксибензилимидазола, необязательно замещенного оксимидазола или

метилоксимидазола, необязательно замещенной диазольной группы, в том числе метилдиазольной группы, необязательно замещенной триазольной группы, в том числе метилзамещенной триазольной группы, необязательно замещенной пиридиновой группы, в том числе замещенной атомом галогена (предпочтительно F) или метилзамещенной пиридиновой группы или оксапиридиновой группы (где пиридиновая группа связана с фенильной группой с помощью атома кислорода), необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного бензофурана, необязательно замещенного дигидробензофурана, необязательно замещенного индола, индолизина или азаиндолизина (2-, 3- или 4-азаиндолизина), необязательно замещенного хинолина и их комбинаций.

[0062] «Карбоксил» обозначает группу --C(O)OR, где R представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, при этом эти общие заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном документе.

[0063] Термин «гетероарил» или «гетарил» может означать без ограничения необязательно замещенный хинолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен по любому атому углерода в хинолиновом кольце), необязательно замещенный индол (в том числе 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 метил- и/или тиолзамещенный), необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный триазол (предпочтительно 1,2,3-триазол, замещенный метильной группой, триизопропилсилильной группой, необязательно замещенной -$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6алкильной группой или необязательно замещенной -$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6алкильной группой), необязательно замещенный пиридин (2-, 3 или 4-пиридин) или группу в соответствии с химической структурой:



,

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_6алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный O(C_1-C_6алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу -C≡C-R_a, где R_a представляет собой H или C_1-C_6алкильную группу (предпочтительно C_1-C_3алкил);

R^{SS} представляет собой H, CN, NO_2, галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1-C_6алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный O-(C_1-C_6алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный -C(O)(C_1-C_6алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} представляет собой H, C_1-C_6алкил (предпочтительно H или C_1-C_3алкил) или -C(O)(C_1-C_6алкил), при этом каждая из этих групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими, предпочтительно фторсодержащими группами, 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_6алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный

O(C_1-C_6алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу -C≡C-R_a, где R_a представляет собой H или C_1-C_6алкильную группу (предпочтительно C_1-C_3алкил);

[0064] Термины «аралкил» и «гетероарилалкил» относятся к группам, которые содержат как арил или, соответственно, гетероарил, так и алкил, и/или гетероалкил, и/или карбоциклические и/или гетероциклоалкильные кольцевые системы в соответствии с представленными выше определениями.

[0065] Применяемый в данном документе термин «арилалкил» относится к арильной группе, определенной выше, присоединенной к алкильной группе, определенной выше. Арилалкильная группа присоединена к исходному фрагменту посредством алкильной группы, где алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Арильная группа в арилалкильной группе может быть замещена, как определено выше.

[0066] Термин «гетероцикл» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, например, N, O или S, и может быть ароматической (гетероарил) или неароматической. Таким образом, гетероарильные фрагменты включены в определение гетероцикла в зависимости от контекста их применения. Иллюстративные гетероарильные группы описаны выше в данном документе.

[0067] Иллюстративные гетероциклические группы включают, среди прочих, азетидинил, бензимидазолил, 1,4-бензодиоксанил, 1,3-бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиенил, дигидроимидазолил, дигидропиранил, дигидрофуранил, диоксанил, диоксоланил, 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, тетрагидрохинолин, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тетрагидротиофен, оксан, оксетанил, оксатиоланил, тиан.

[0068] Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены членом, выбранным из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминоацила, аминоацилокси, оксиаминоацила, азидо, циано, галогена, гидроксила, кето, тиокето, карбокси, карбоксиалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклической группы, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO2-алкила, -SO2-замещенного алкила, -SO2-арила, оксо (=O) и -SO2-гетероарила. Такие

гетероциклические группы могут иметь одно кольцо или несколько конденсированных колец. Примеры содержащих азот гетероциклов и гетероарилов включают без ограничения 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 содержащие N-алкоксиазот гетероциклы. Термин «гетероциклическая группа» 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.).

[0069] Термин «циклоалкил» может означать без ограничения одновалентные группы, полученные из моноциклических или полициклических алкильных групп или циклоалканов, определенных в данном документе, например, насыщенные моноциклические углеводородные группы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода в кольце, в том числе без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. Термин «замещенный циклоалкил» может означать без ограничения моноциклическую или полициклическую алкильную группу и предусматривает замещение одним или более заместителями, например, амино, галогеном, алкилом, замещенным алкилом, карбилокси, карбилмеркапто, арилом, нитро, меркапто или сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0070] «Гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце его 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 меньшей мере один атом углерода в кольце его циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S или P, и при этом группа содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, замещенного алкила, карбилокси, карбилмеркапто, арила, нитро, меркапто или сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0071] Под термином «гидрокарбил» следует понимать соединение, которое содержит атомы углерода и водорода и которое может быть полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, и он включает арильные группы, алкильные группы, алкенильные группы и алкинильные группы.

[0072] Термин «независимо» применяется в данном документе для указания того, что переменная, которая используется независимо, варьируется независимо от применения к применению.

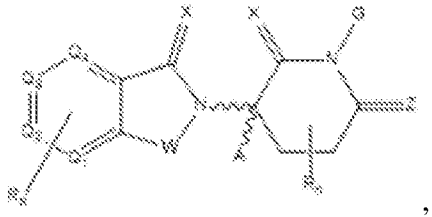
[0073] Термин «низший алкил» относится к метилу, этилу или пропилу.

[0074] Термин «низший алкокси» относится к метокси, этокси или пропокси.

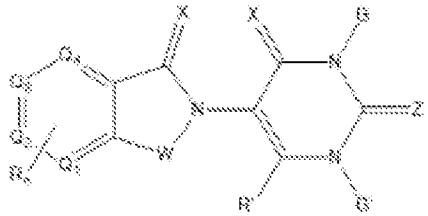
[0075] **Иллюстративные CLM**

[0076] Неоимидные соединения

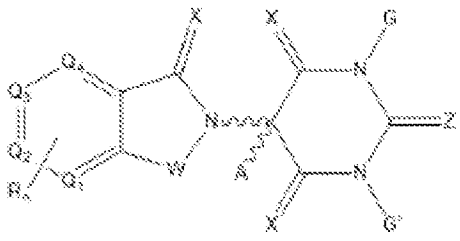
[0077] В одном аспекте в описании предусмотрены соединения, пригодные для связывания и/или ингибирования цереблона. В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из химических структур:



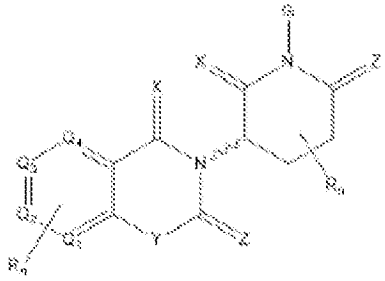
(a1)



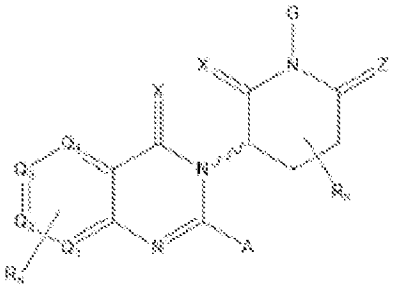
(b)



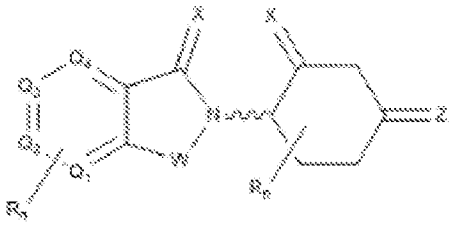
(c)



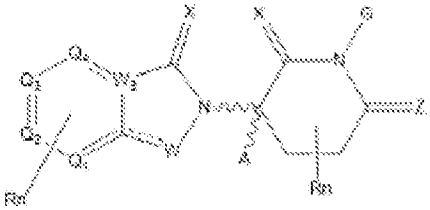
(d1)



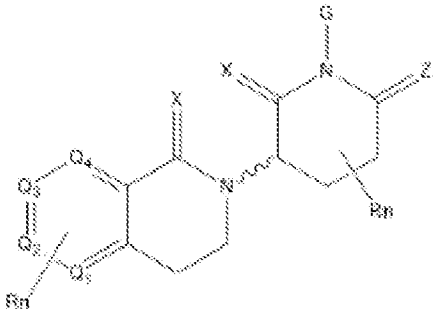
(e)



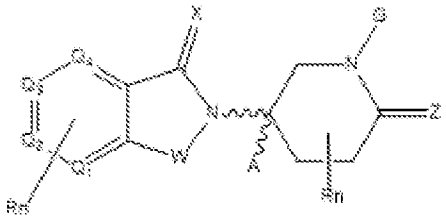
(f)



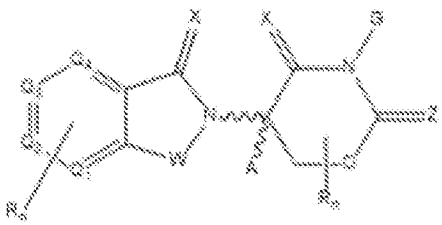
(a2)



(d2)



или



(a3) (a4)

где

W в формулах (a) - (f) выбран из группы CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W_3 представляет собой C или N;

X в формулах (a) - (f) отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2;

Y в формулах (a) - (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH_2, -C=CR', NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z в формулах (a) - (f) отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2, за исключением того, что X и Z одновременно не могут отсутствовать или представлять собой CH_2;

G и G' в формулах (a) - (f) независимо выбраны из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-гетероциклила, необязательно замещенного с помощью R', и бензила, необязательно замещенного с помощью R';

каждый из Q1 - Q4 в формулах (a) - (f) независимо представляет собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида; или каждый из Q1 - Q4 в формулах (a) - (f) независимо представляет собой N, CH или CR;

A в формулах (a) - (f) выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

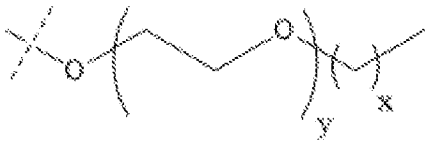
n в формулах (a) - (f) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R в формулах (a) - (f) предусматривает без ограничения H, -C(=O)R' (например, карбоксигруппу), -CONR'R" (например, амидогруппу), -OR' (например, OH или OCH_3), -NR'R" (например, аминогруппу), -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_n$-R", необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C7арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкиларил, содержащий по меньшей мере одно из необязательно замещенного C1-C6алкила, необязательно замещенного C5-C7арила или их комбинаций), необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил (например, линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный одним или более

из галогена, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил может быть замещен одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила), или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), 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 $-OCF_3$;

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

каждый из R' и R'' в формулах (a) - (f) независимо выбран из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенной гетероциклической группы, -C(=O)A, необязательно замещенного гетероциклила;

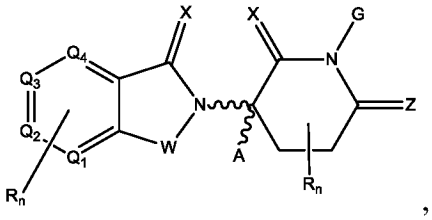
n' в формулах (a) - (f) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

 представляет собой одинарную связь или двойную связь; и

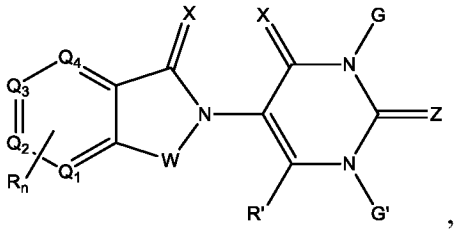
 в формулах (a) - (f) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0078] Иллюстративные CLM

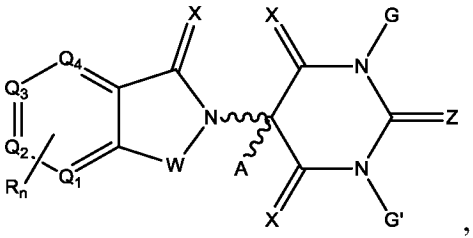
[0079] В любом из соединений, описанных в данном документе, CLM имеет химическую структуру, выбранную из группы:



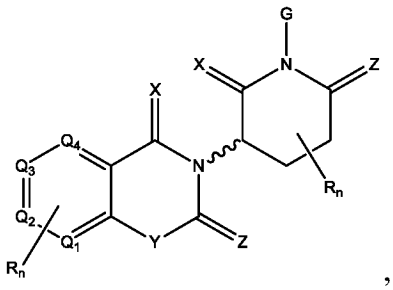
(a1)



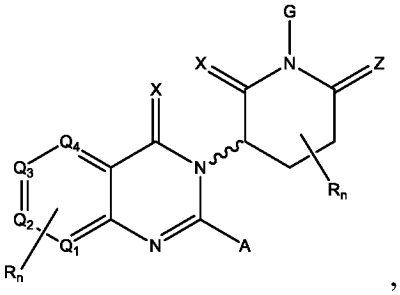
(b)



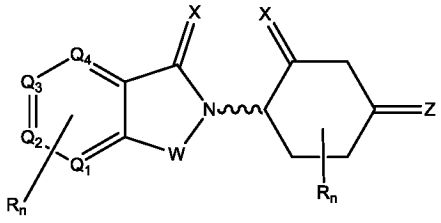
(c)



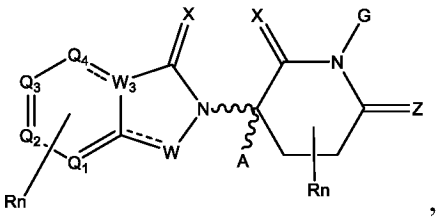
(d2)



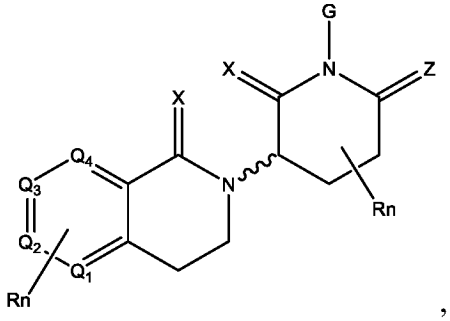
(e)



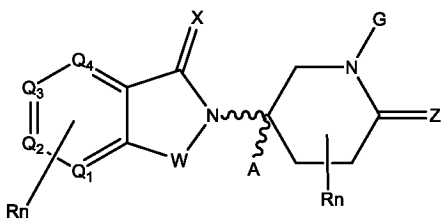
(f)



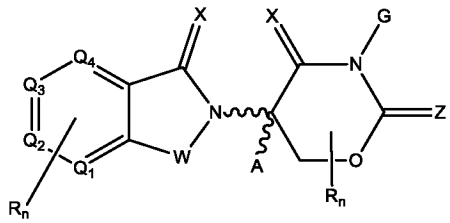
(a2)



(d2)



или



(a3) (a4)

где

W в формулах (a) - (f) выбран из группы CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W_3 представляет собой C или N;

X в формулах (a) - (f) отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2;

Y в формулах (a) - (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH_2, -C=CR', NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z в формулах (a) - (f) отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH_2, за исключением того, что X и Z одновременно не могут отсутствовать или представлять собой CH_2;

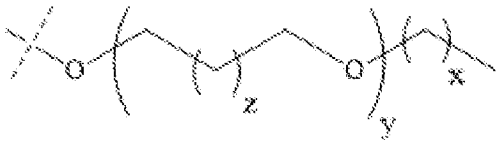
G и G' в формулах (a) - (f) независимо выбраны из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-гетероциклила, необязательно замещенного с помощью R', и бензила, необязательно замещенного с помощью R';

каждый из Q1 - Q4 в формулах (a) - (f) независимо представляет собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида; или каждый из Q1 - Q4 в формулах (a) - (f) независимо представляет собой N, CH или CR;

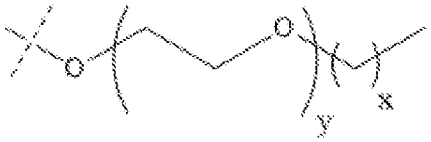
A в формулах (a) - (f) выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

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

R в формулах (a) - (f) предусматривает без ограничения H, -C(=O)R' (например, карбоксигруппу), -CONR'R" (например, амидогруппу), -OR' (например, OH), -NR'R" (например, аминогруппу), -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_n$-R", необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C7арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкиларил, содержащий по меньшей мере одно из необязательно замещенного C1-C6алкила, необязательно замещенного C5-C7арила или их комбинаций), необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный одним или более из галогена, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил может быть замещен одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), 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;

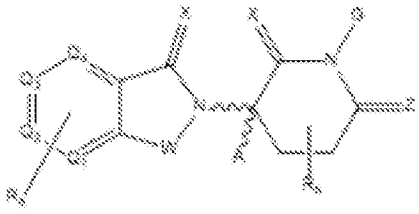
каждый из x, y и z независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый из R' и R'' в формулах (a) - (f) независимо выбран из связи, H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенной гетероциклической группы, -C(=O)A, необязательно замещенного гетероциклила;

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

〰 в формулах (a) - (f) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0080] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM или ULM имеет химическую структуру, выбранную из группы



,

где

W выбран из группы, состоящей из CH_2, O, CHR, C=O, NH и N;

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

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

G выбран из группы, состоящей из H, метила, OH;

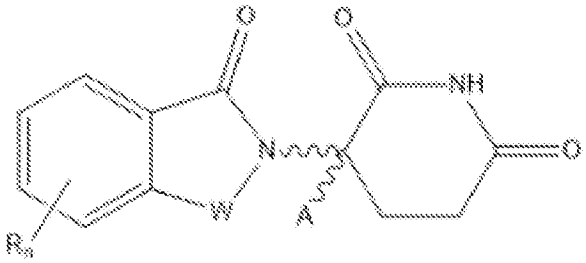
каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N или C, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида; или каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N, CH или CR;

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

n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1 или 2, 1-3, 1, 2, 3 или 4);

R предусматривает связь, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 линейный или разветвленный алкил (например, C1-C3алкил и/или необязательно замещенный одним или более атомами галогена), незамещенную или замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил необязательно замещен одним или более из галогена, C1-C3алкила, галогеналкила или C1-C3фторалкила), необязательно замещенный 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN и $-NO_2$, где один R ковалентно присоединен к L;

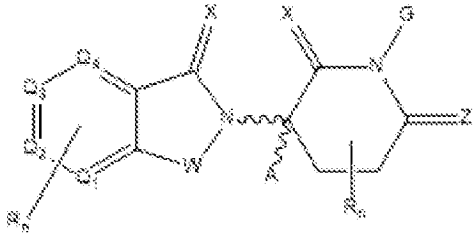
R' и R" независимо выбраны из группы, состоящей из связи, H и замещенного или незамещенного C1-C4алкила (например, метила или этила);

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

[0081] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM или ULM имеют химическую структуру, выбранную из группы



,

Формула (g)

где

W в формуле (g) выбран из группы CH_2, O, C=O, NH и N-алкила;

A в формуле (g) представляет собой H, метил или необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R в формуле (g) независимо выбран из H, O, OH, N, NH, NH_2, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6алкила), C1-C6алкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере одно из C1-C6алкила, C4-C7арила или их комбинации), арила (например, C5-C7арила), амина, амида или карбокси), где один R или W необязательно модифицирован с возможностью
~~~

ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации; и

〰 в формуле (g) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0082] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM или ULM имеют структуру



,

где

W представляет собой CH_2, O, CHR (например, $CH(CH_3)$), C=O, NH или N;

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

Z представляет собой O, S или CH_2;

G представляет собой H, метил или OH;

каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N или C, замещенный H или R;

A представляет собой H, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, Cl или F;

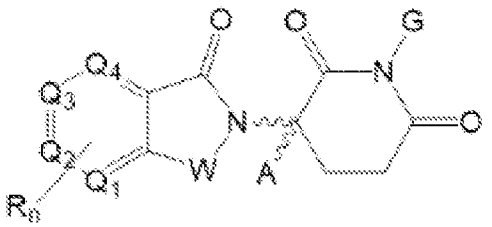
n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1 или 2, 1-3, 1, 2, 3 или 4);

каждый R независимо представляет собой связь, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, - незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 линейный или разветвленный алкил (например, C1-C3алкил и/или необязательно замещенный одним или более атомами галогена), незамещенную или замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил необязательно замещен одним или более из галогена, C1-C3алкила, галогеналкила или C1-C3фторалкила), необязательно замещенный 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN или $-NO_2$, где один R ковалентно присоединен к L;

каждый из R' и R" независимо выбран из связи, H и замещенного или незамещенного C1-C4алкила (например, метила или этила); и

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

[0083] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM или ULM имеют структуру



,

где

W представляет собой CH_2, O, $CH(C_{1-3}$алкил) (например, $CH(CH_3)$), C=O;

G представляет собой H, метил или OH;

каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N, CH или CR;

A представляет собой H, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, Cl или F;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R представляет собой связь, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 линейный или разветвленный алкил (например, C1-C3алкил и/или необязательно замещенный одним или более атомами галогена), незамещенную или замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил необязательно замещен одним или более из галогена, C1-C3алкила, галогеналкила или C1-C3фторалкила), необязательно замещенный 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN или $-NO_2$, где один R ковалентно присоединен к L;

каждый из R' и R" независимо выбран из связи, H и замещенного или незамещенного C1-C4алкила (например, метила или этила); и

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

[0084] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R выбран из O, OH, N, NH, NH_2, C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере одно из C1-C6алкила, C4-C7арила или их комбинации), арила (например, C5-C7арила), амина, амида или карбокси.

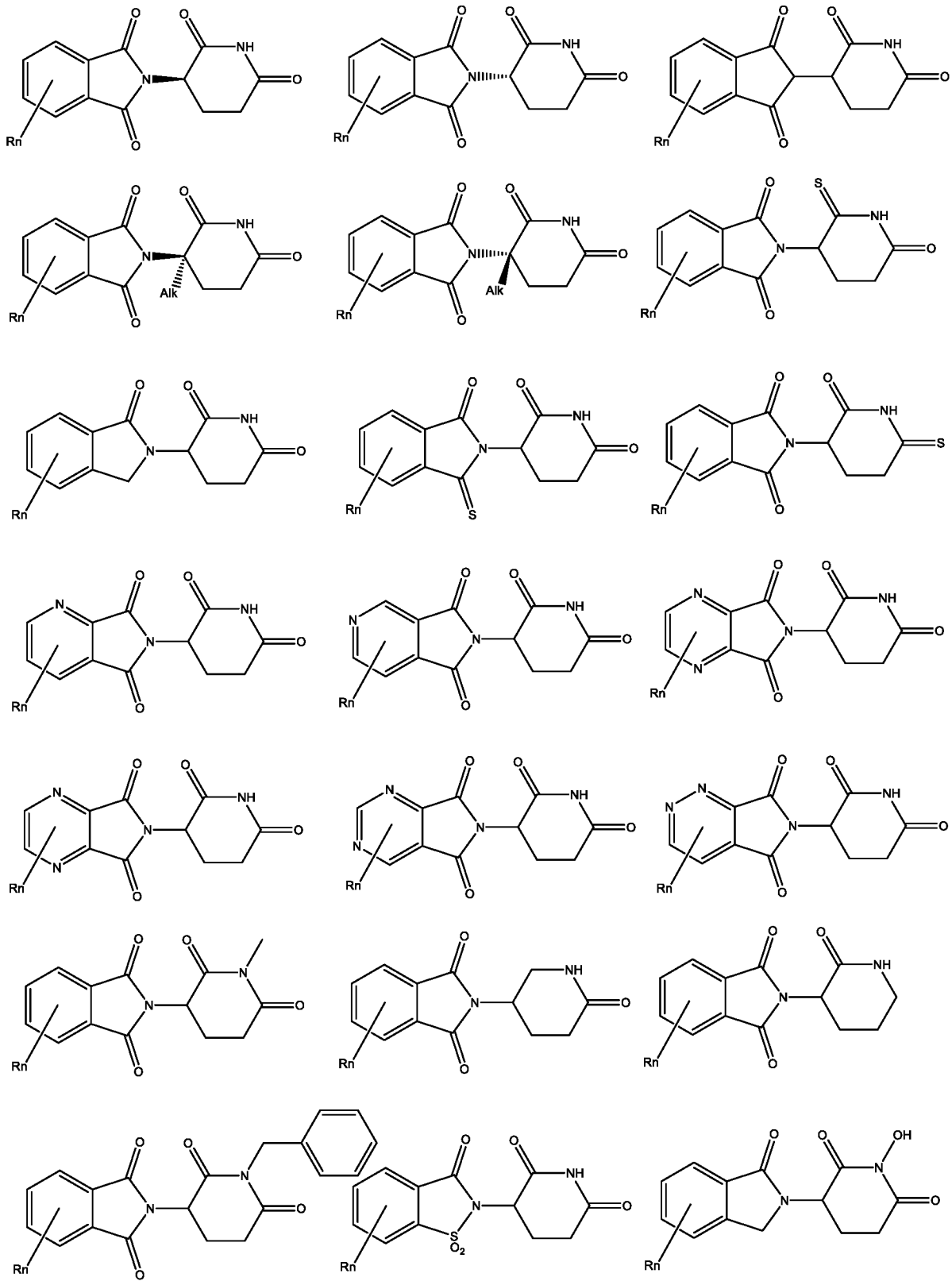
[0085] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один R (например, группа R, выбранная из следующего: O, OH, N, NH, NH_2, C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере одно из C1-C6алкила, C4-C7арила или их комбинации), арила (например, C5-C7арила), амина, амида или карбокси) или W модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM' (например, CLM' представляет собой дополнительный CLM, который имеет такую же структуру, как первый CLM, или отличную от нее) или их комбинации.

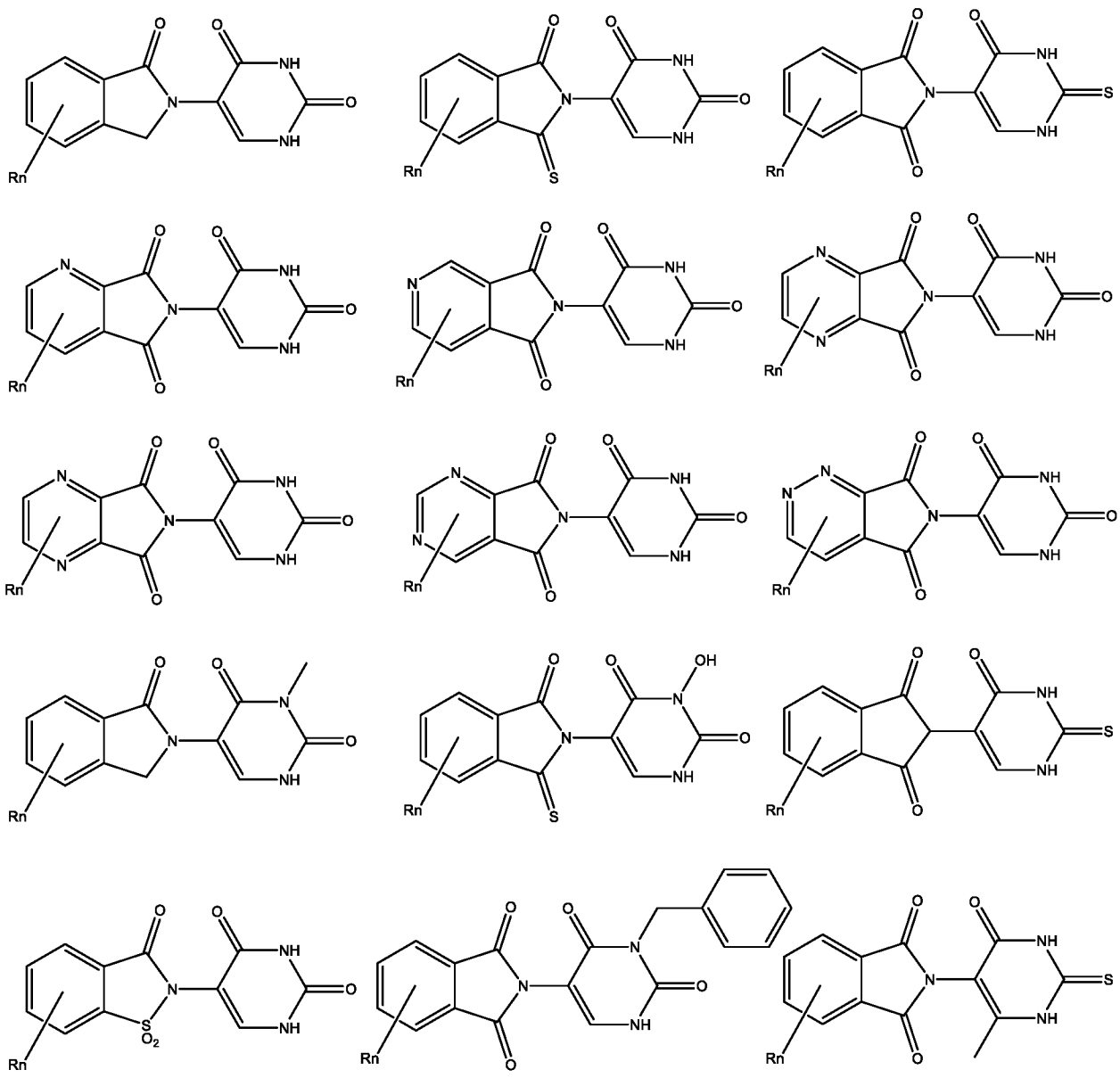
[0086] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1 - Q4, A и Rn в формулах (a) - (g) могут быть независимо

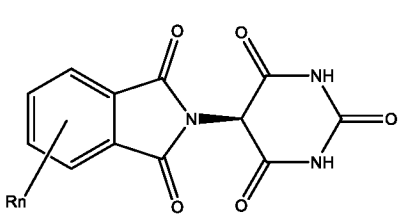
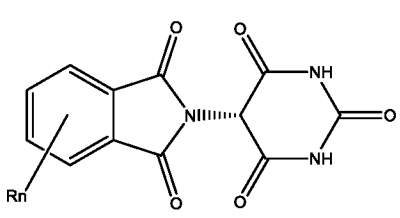
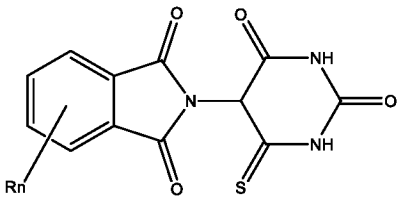
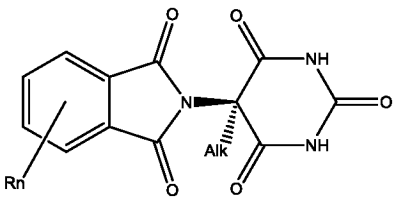
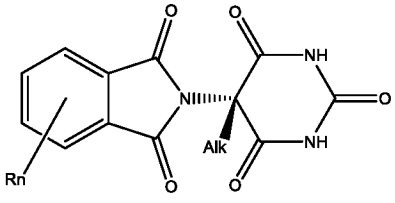
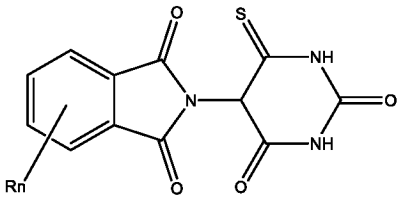
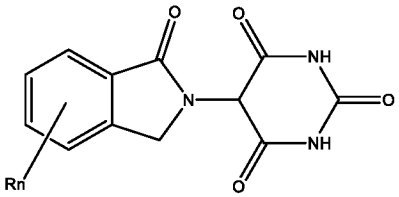
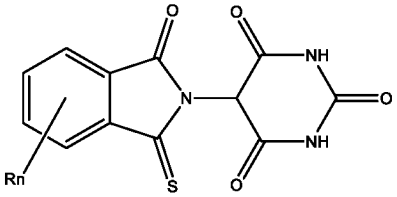
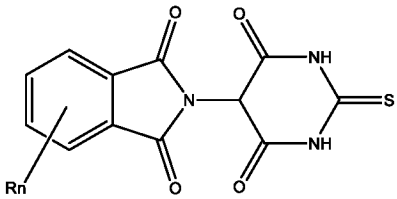
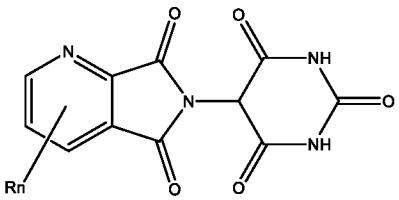
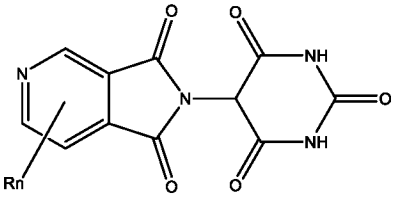
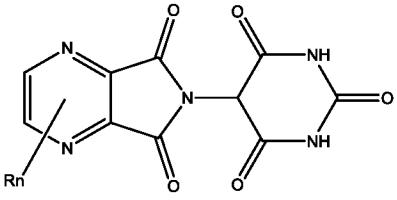
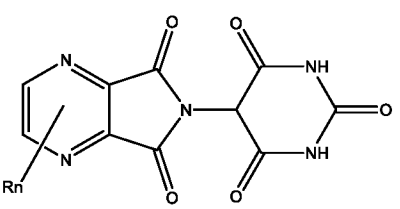
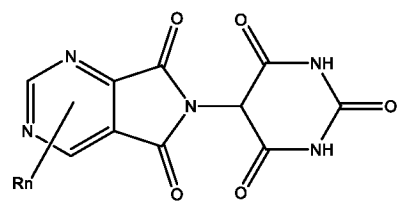
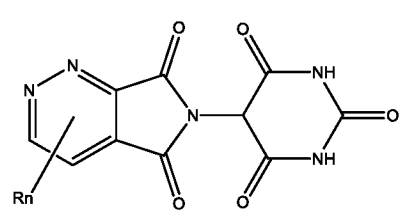
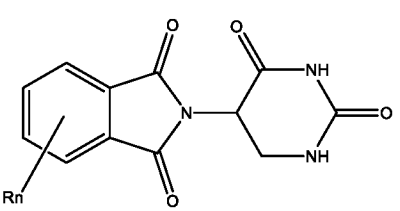
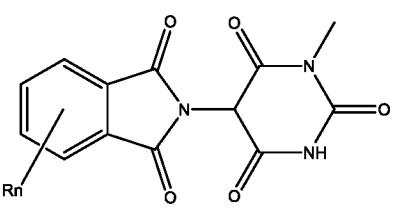
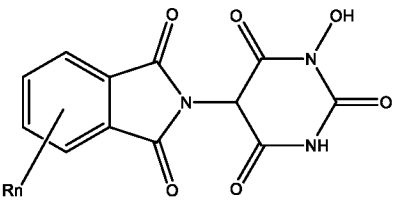
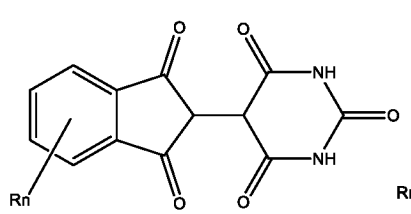
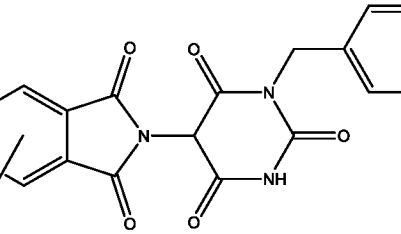
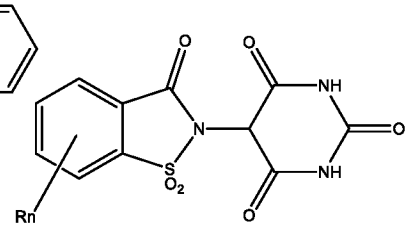
ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, CLM или CLM'.

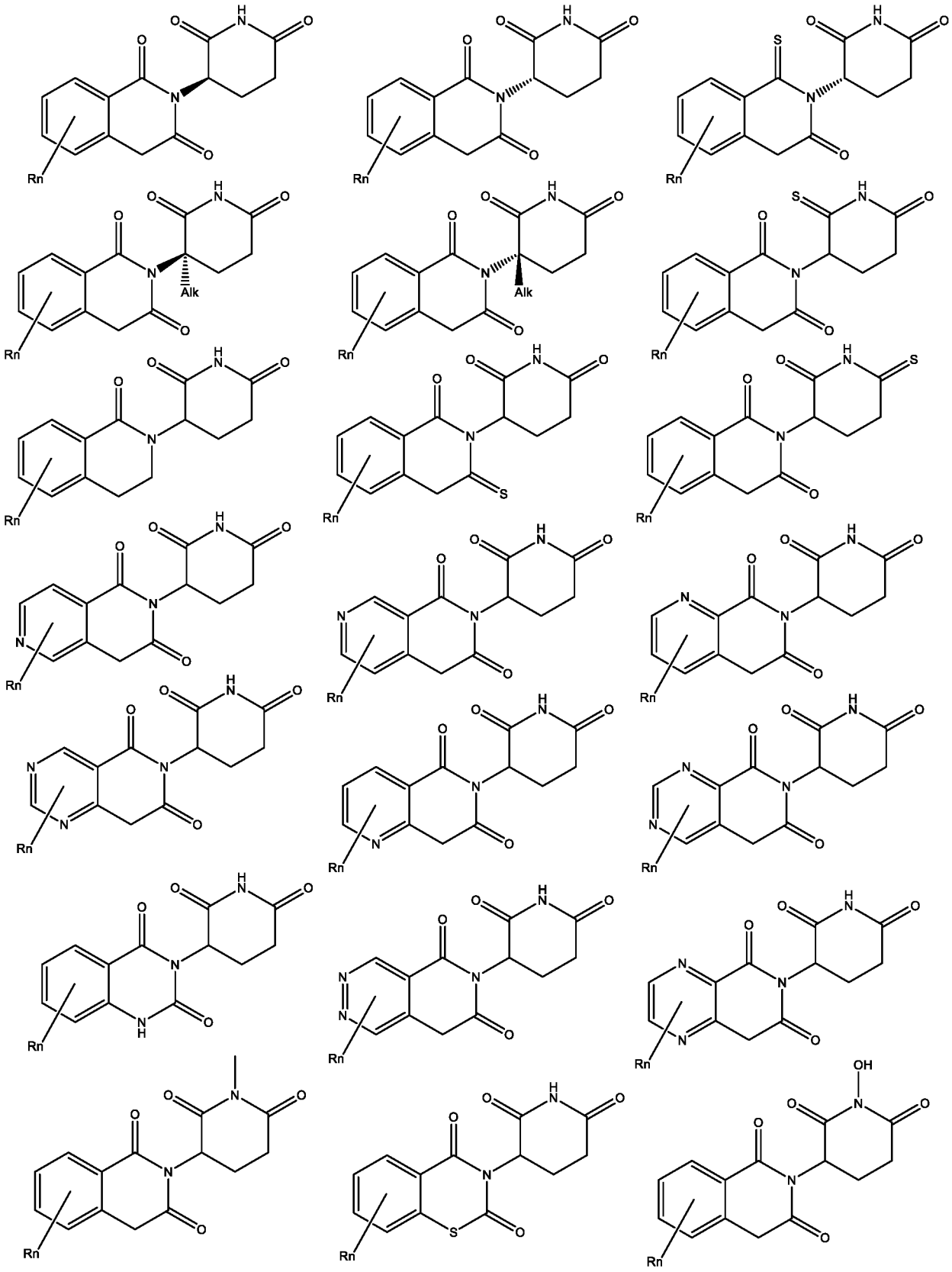
[0087] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, R_n содержит от 1 до 4 независимо выбранных функциональных групп или атомов, например, O, OH, N, C1-C6алкил, C1-C6алкокси, -алкиларил (например, -алкиларил, содержащий по меньшей мере одно из C1-C6алкила, C4-C7арила или их комбинации), арил (например, C5-C7арил), амин, амид или карбокси, при ариле или гетероариле CLM, и необязательно одно из них модифицировано с возможностью ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации.

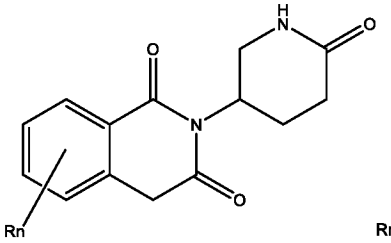
[0088] Более конкретно, неограничивающие примеры CLM включают показанные ниже CLM, а также «гибридные» молекулы CLM, которые образуются из комбинации 1 или более различных признаков, показанных в молекулах ниже.

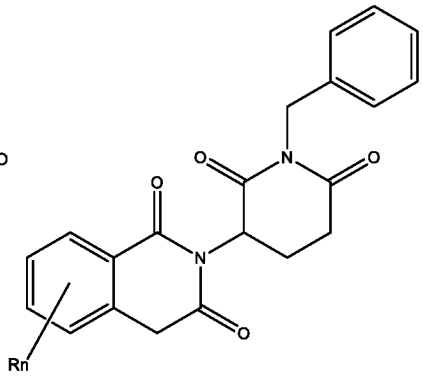


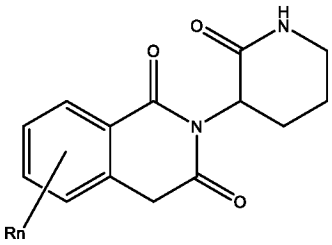


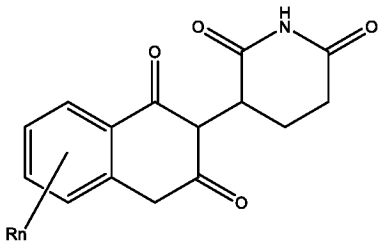






















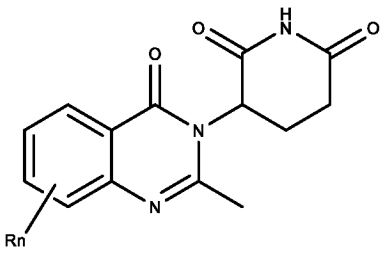


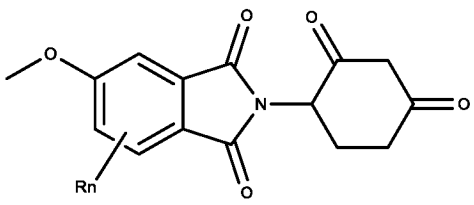

H
N
O
O
N
O
O
Rn

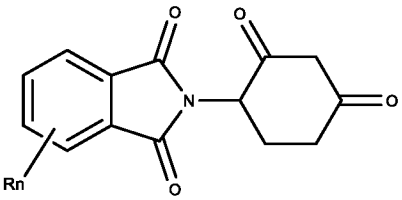

O
N
O
O
N
O
O
Rn

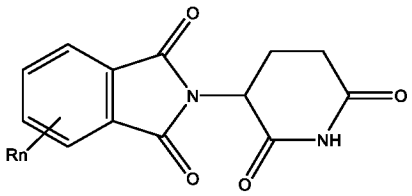

H
N
O
O
N
O
Rn

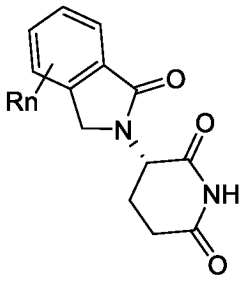

H
N
O
O
O
O
Rn

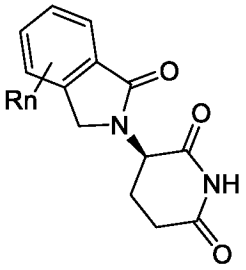

H
N
O
O
N
N
Rn

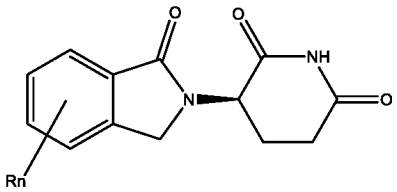
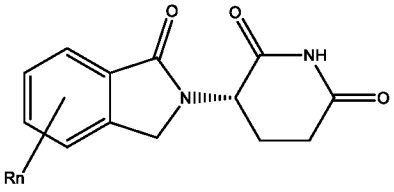
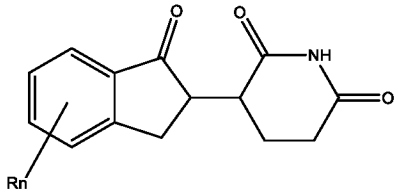
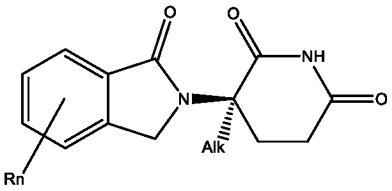
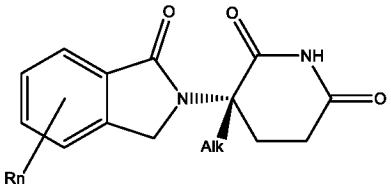
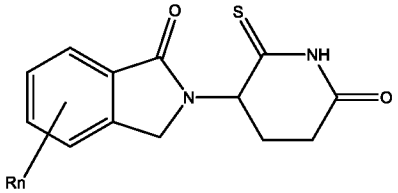
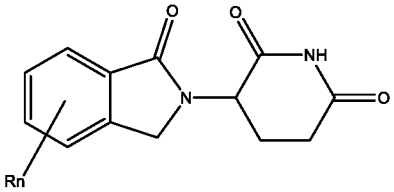
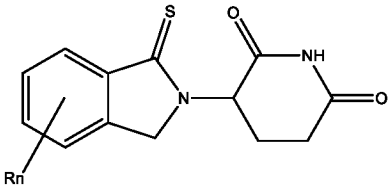
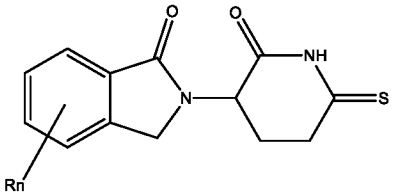
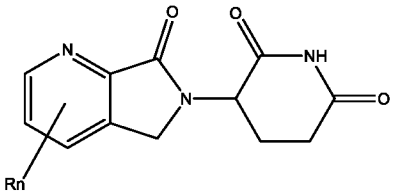
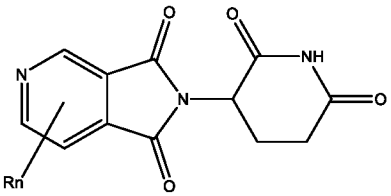
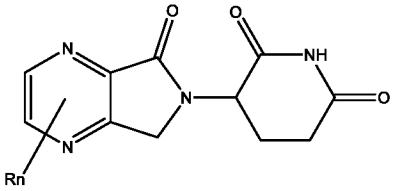
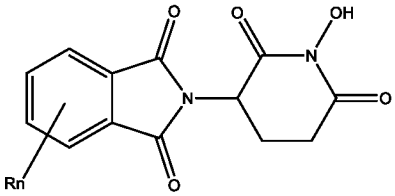
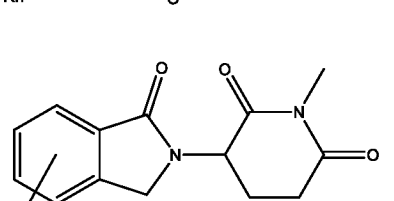
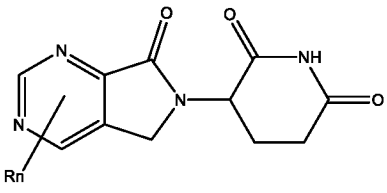
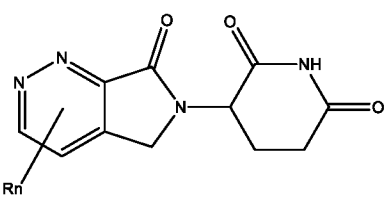
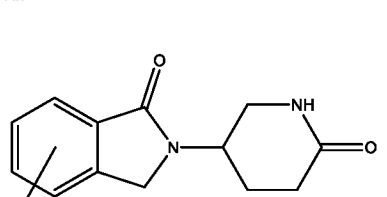
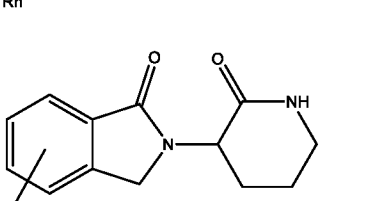

O
O
O
N
O
O
Rn

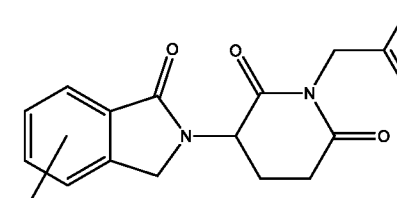
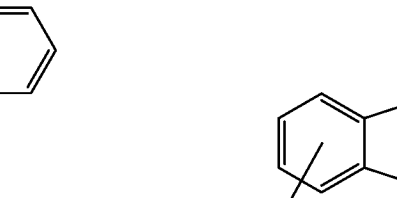
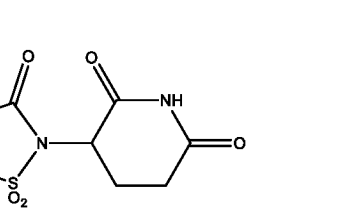

O
O
N
O
O
Rn


O
N
O
NH
O
Rn

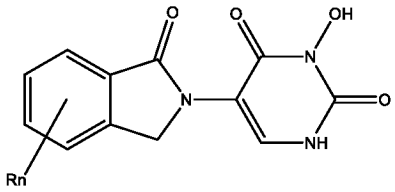
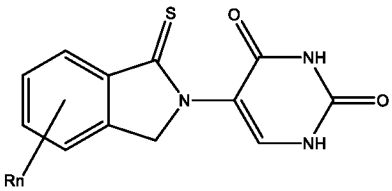
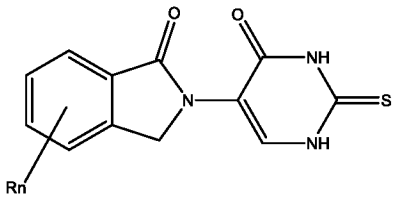
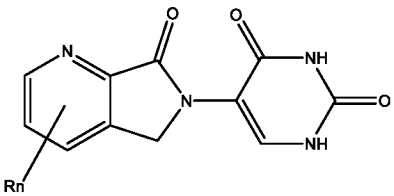
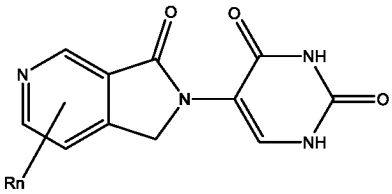
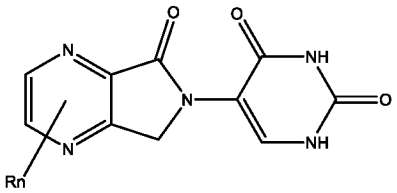
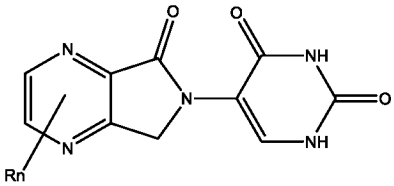
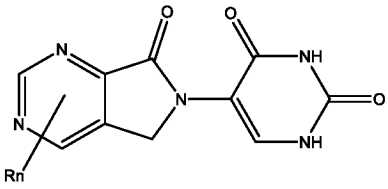
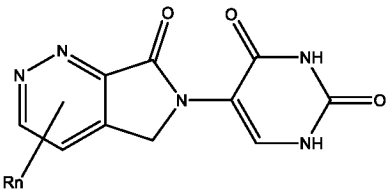
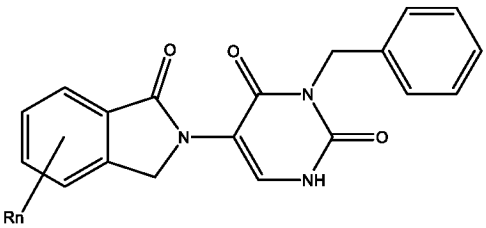
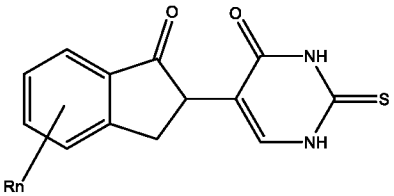
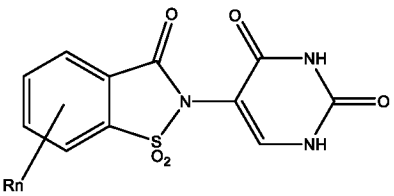
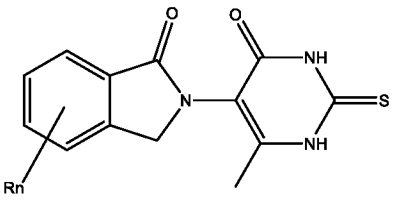

Rn
O
N
O
NH
O

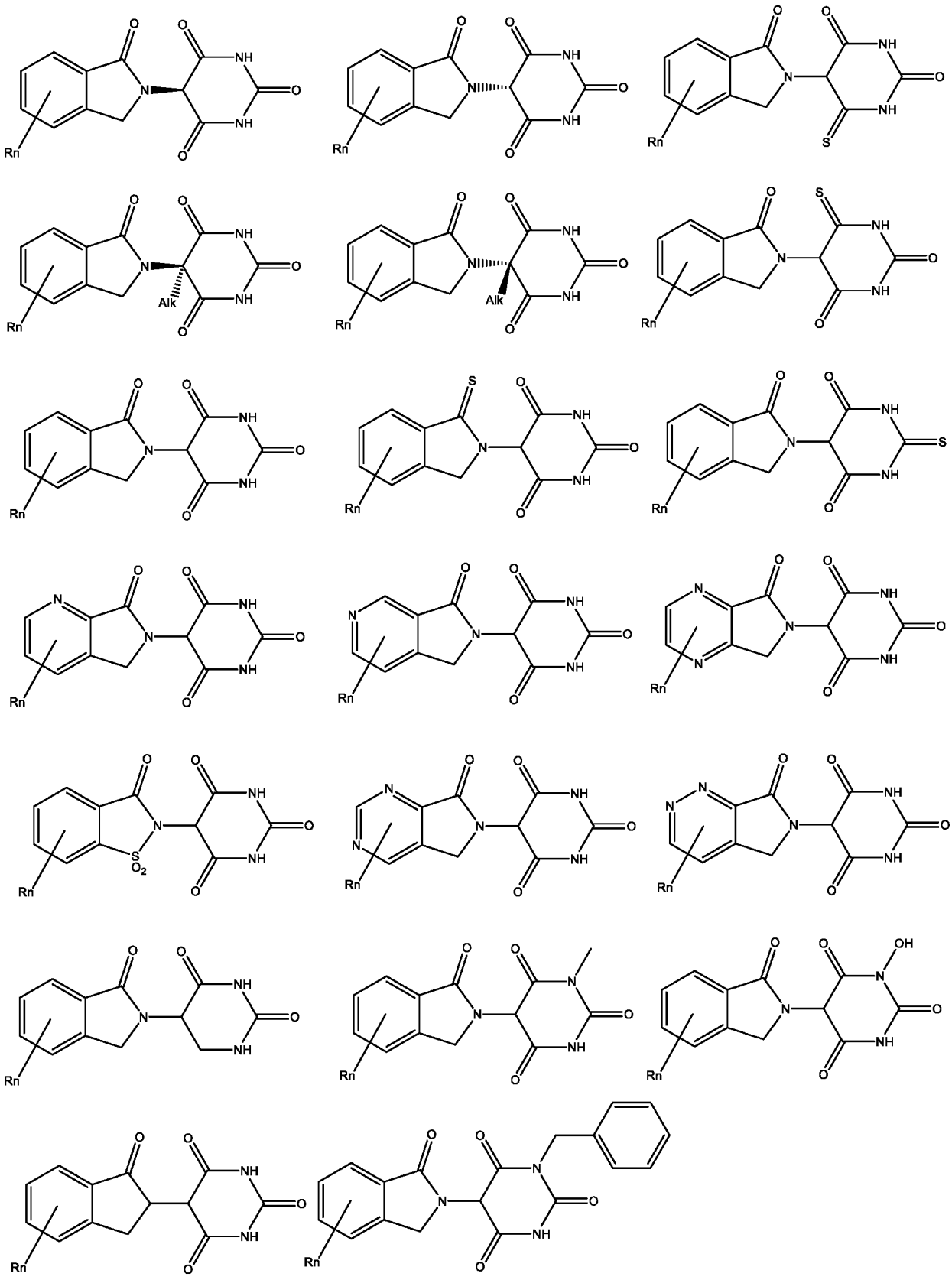

Rn
O
N
O
NH
O

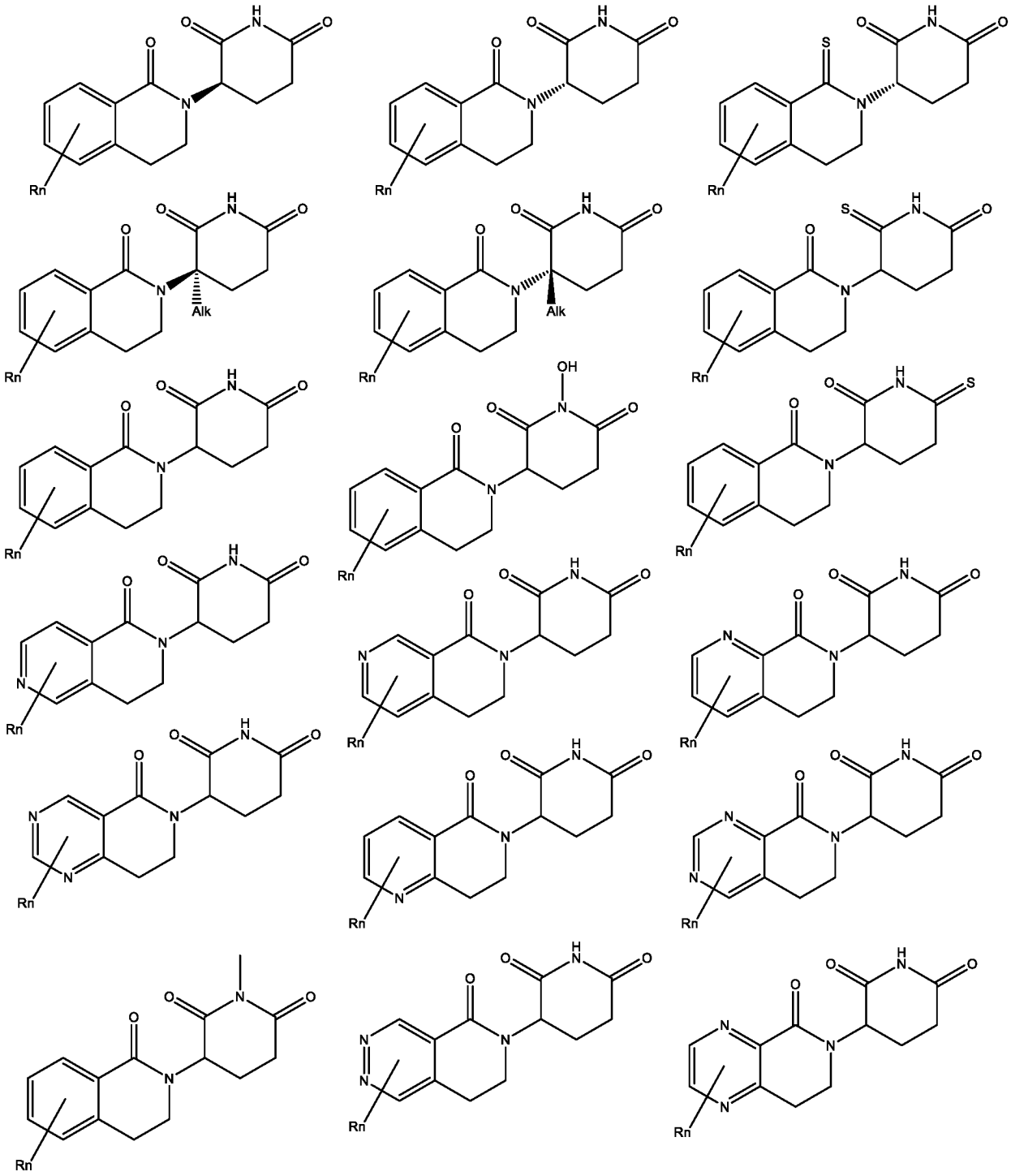



















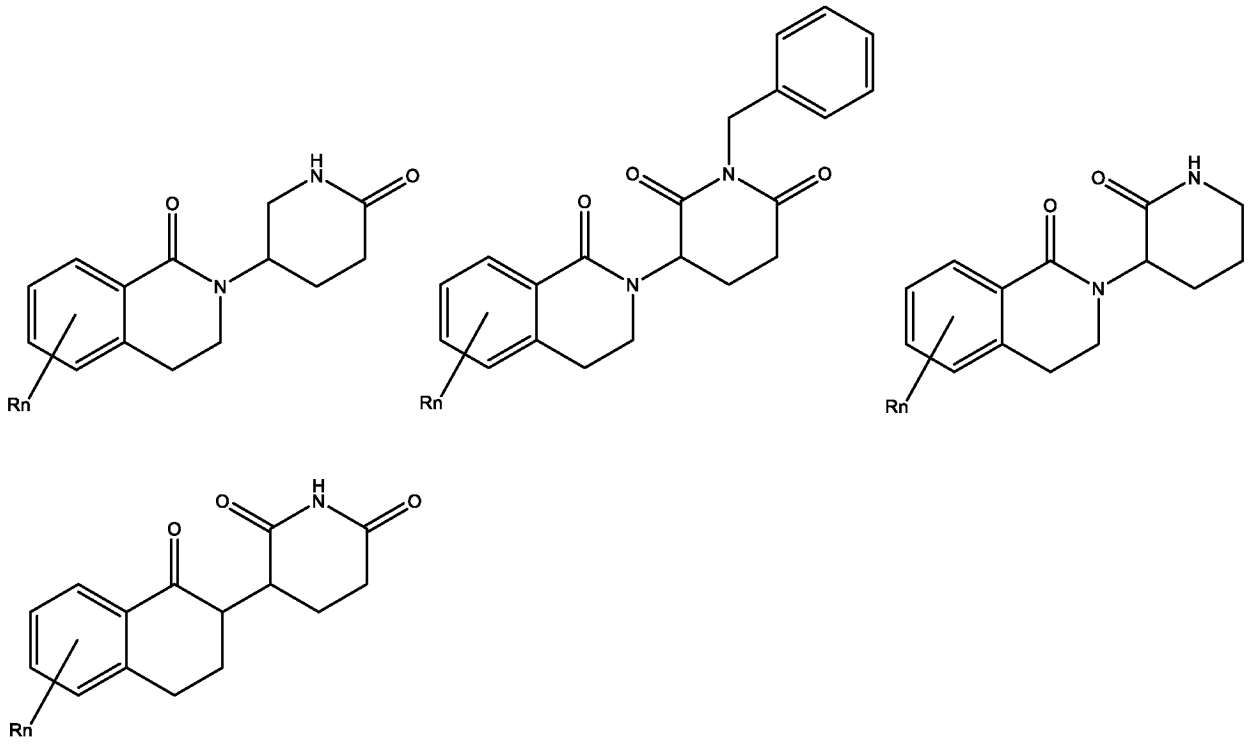












.

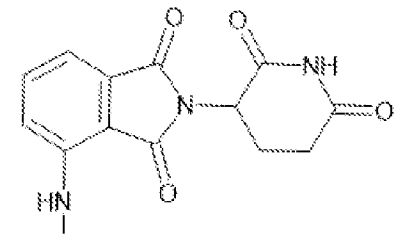
[0089] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 и Rn могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

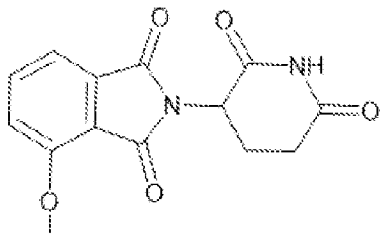
[0090] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 и Rn могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

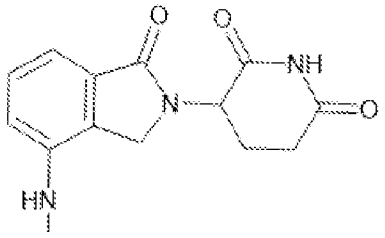
[0091] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 и Rn могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

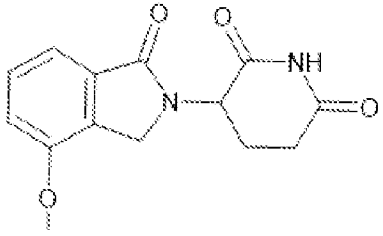
[0092] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_n модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к линкерной группе (L), PTM, ULM, второму CLM, имеющему такую же химическую структуру, как CLM, CLM', второму линкеру или любому из нескольких из них или их комбинации.

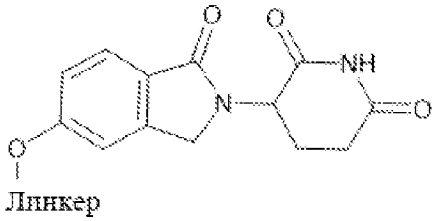
[0093] В определенных случаях «CLM» может представлять собой имиды, которые связываются с цереблоном E3-лигазного комплекса. Эти имиды и точка присоединения линкера могут быть представлены без ограничения следующими структурами:

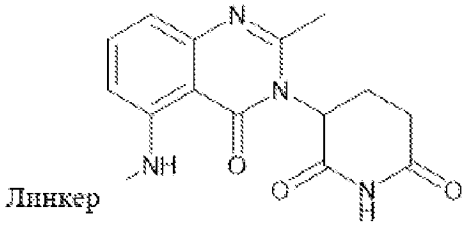


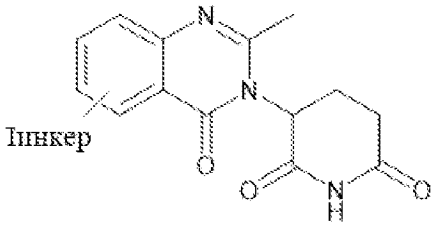


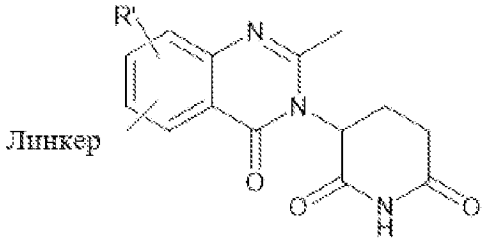


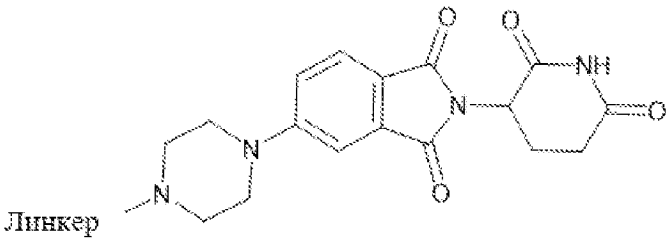


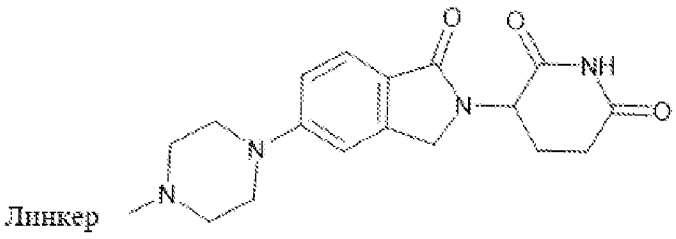




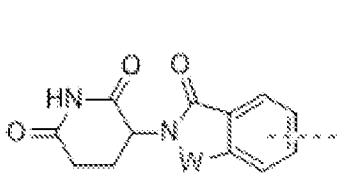
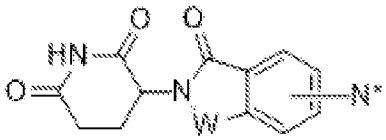
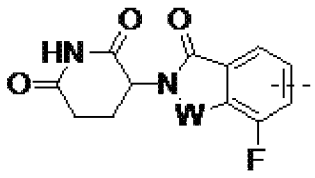
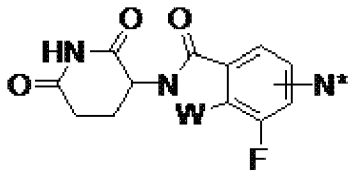
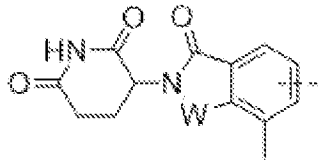
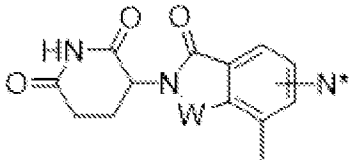
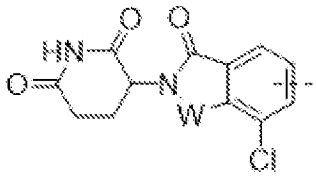
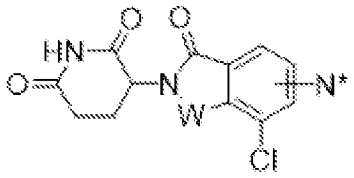
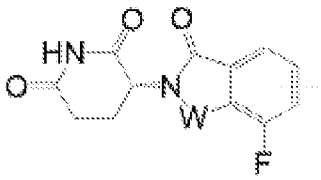
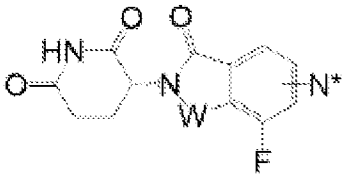
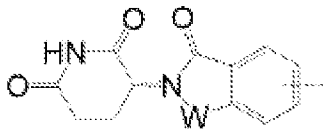








[0094] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM выбран из

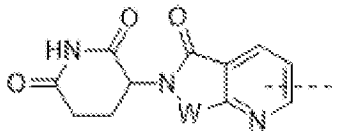
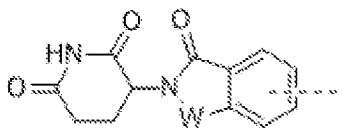
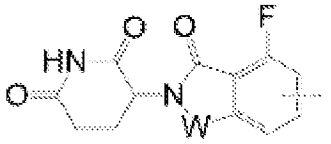
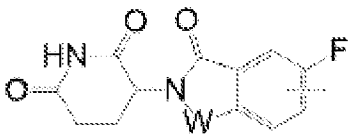
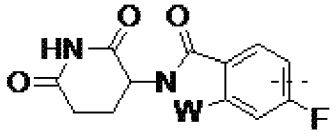
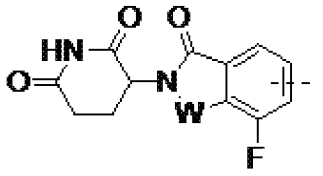
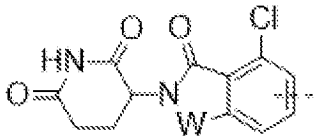
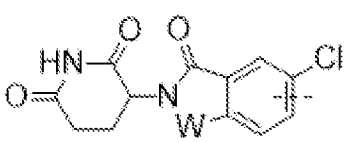
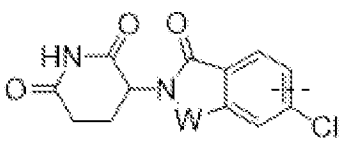
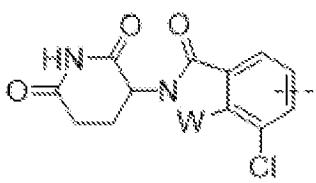
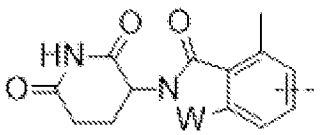
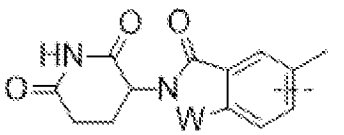

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

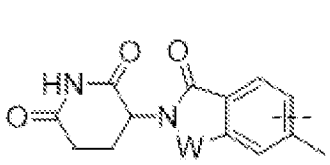
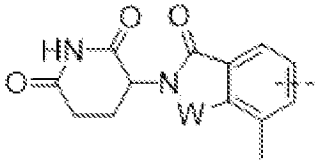
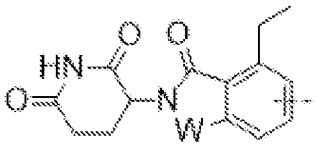
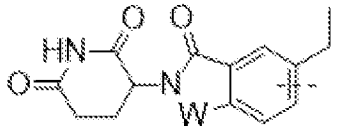
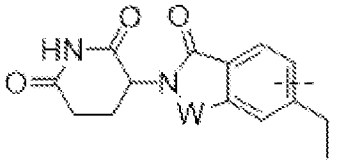
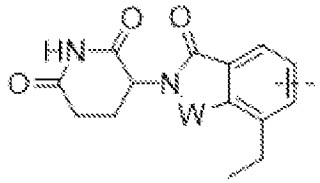
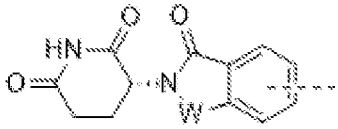
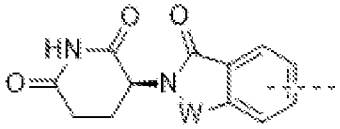
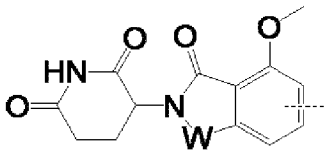
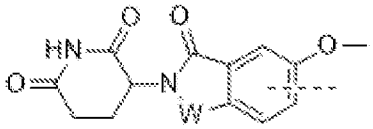
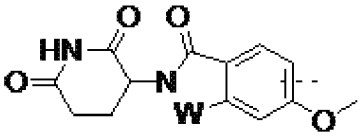
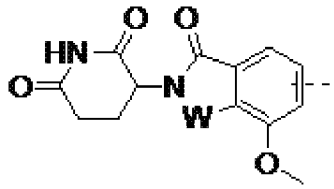
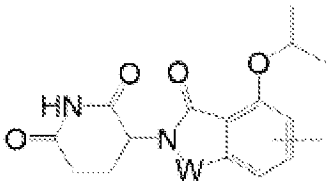
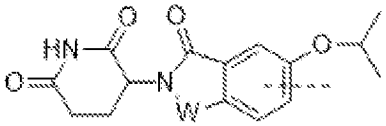
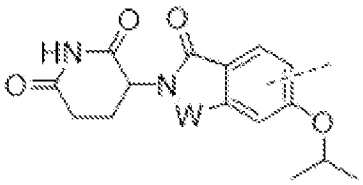
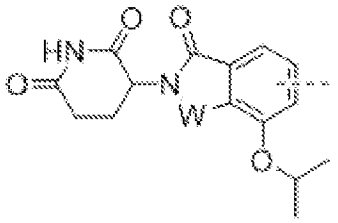
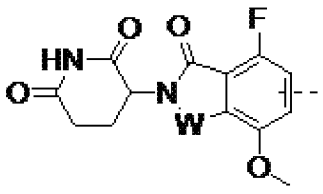
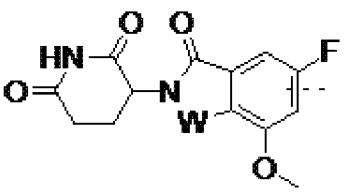
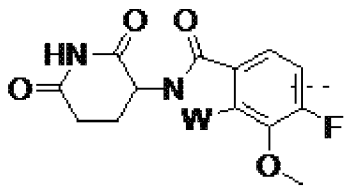
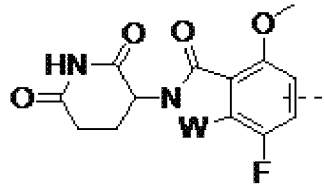
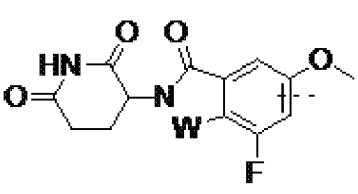
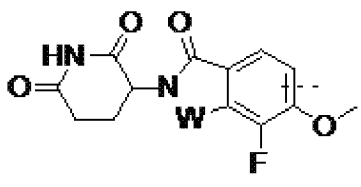
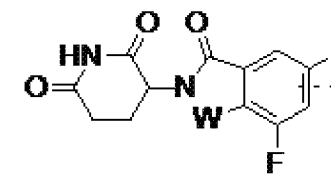
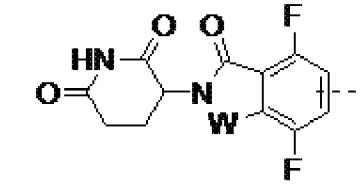
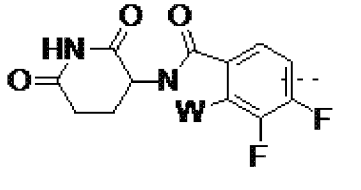
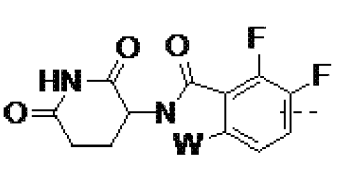
, где

 в CLM обозначает точку присоединения к L; и

N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы.

[0095] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM выбран из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

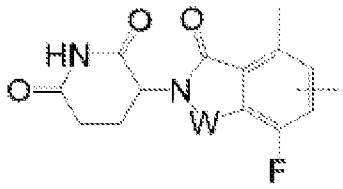
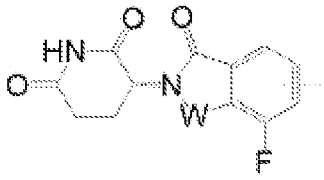
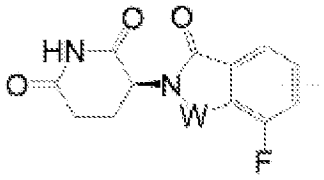
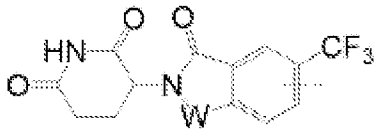
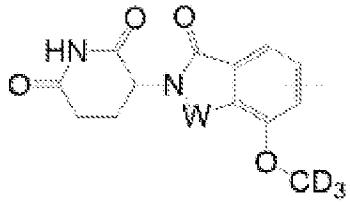
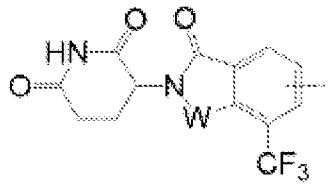
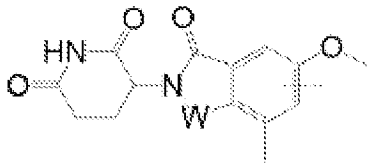
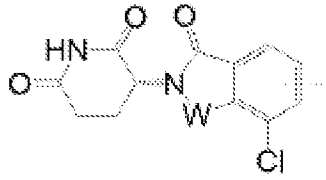
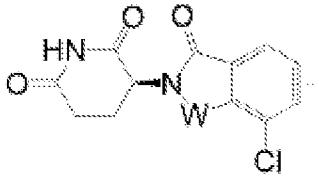
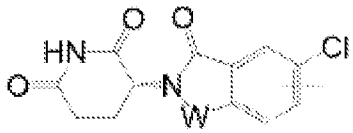
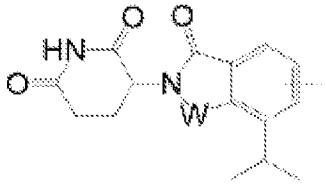
,

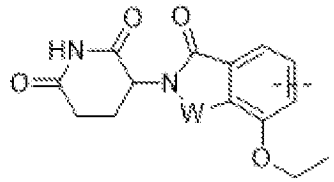
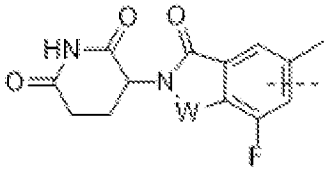
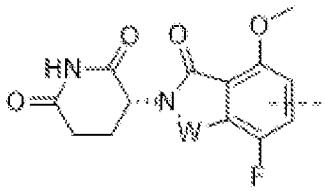
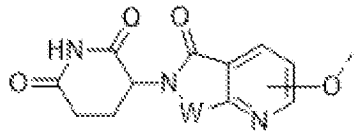
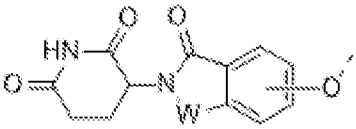
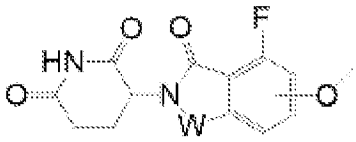
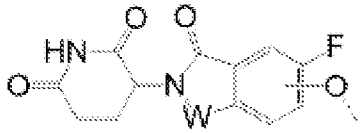
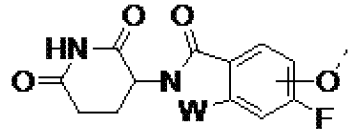
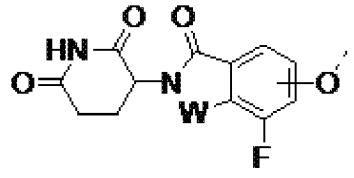
,

,

,

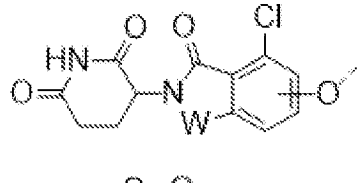
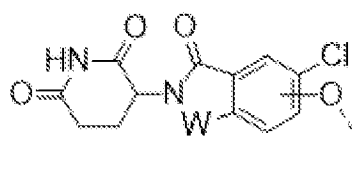
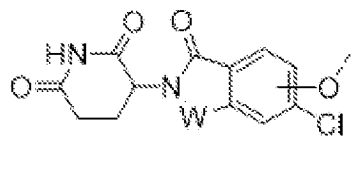
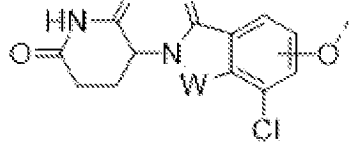
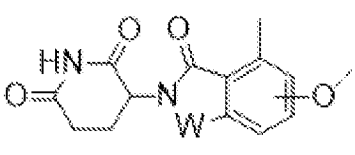
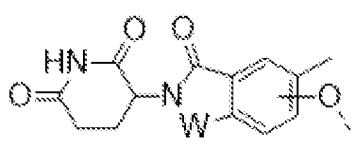
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

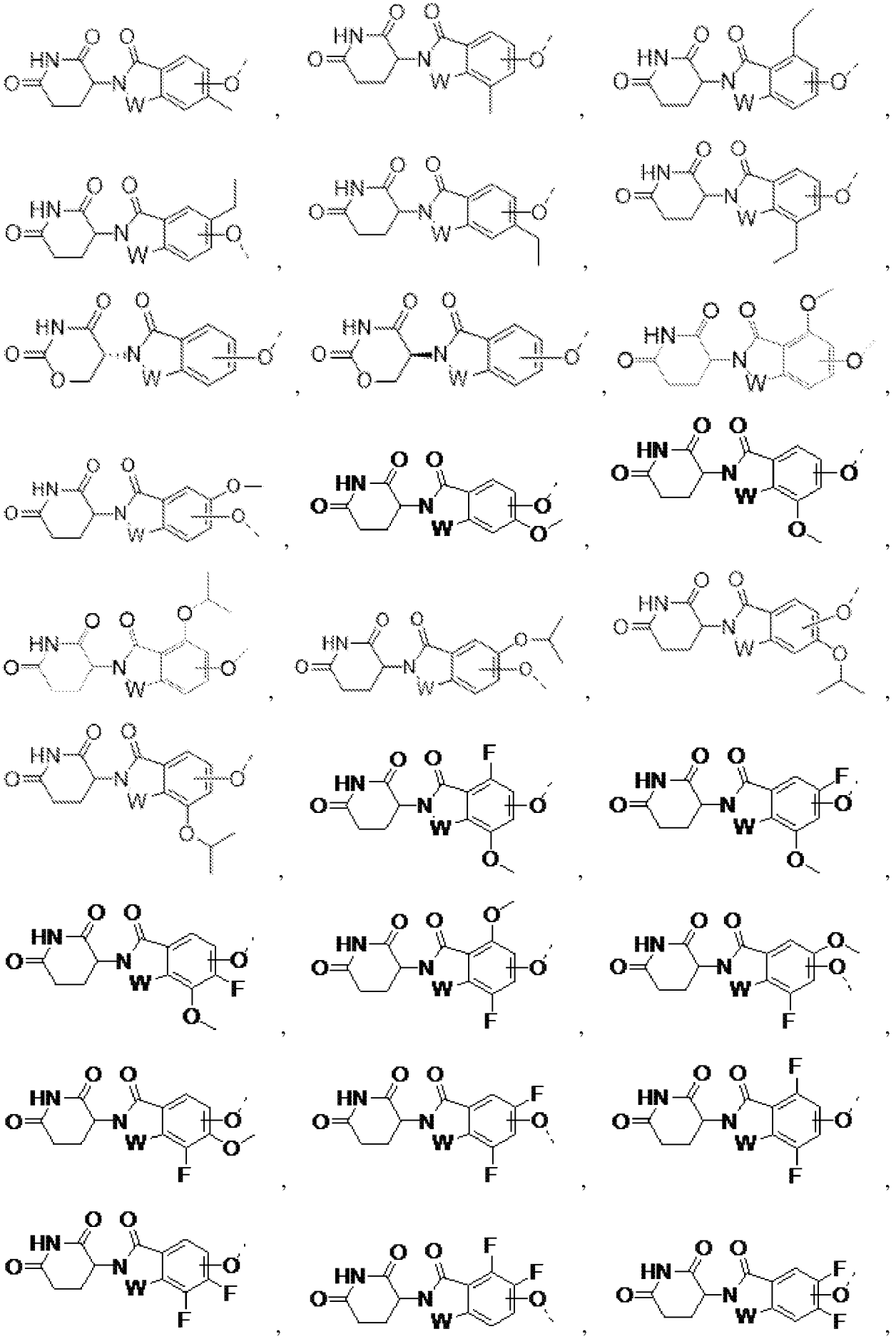
,

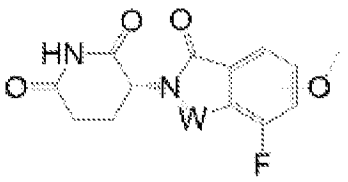
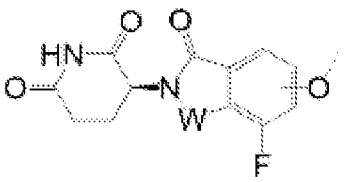
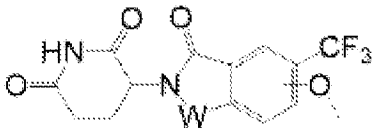
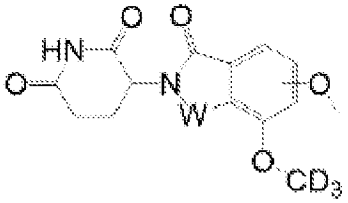
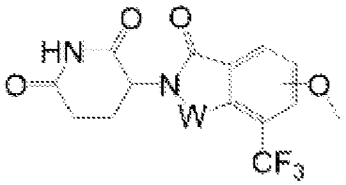
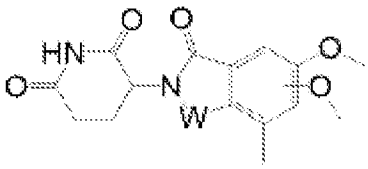
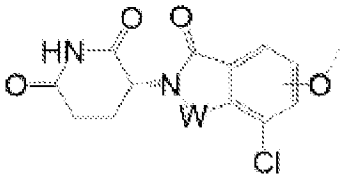
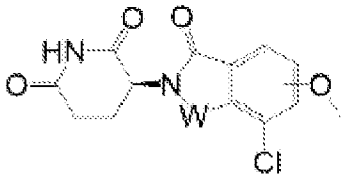
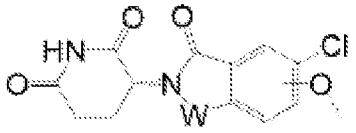
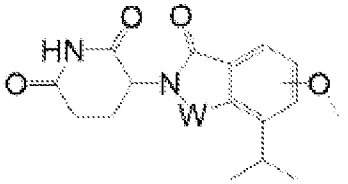
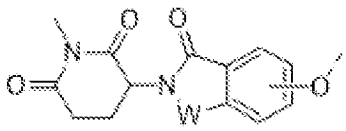
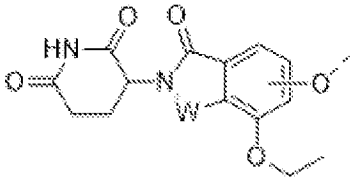
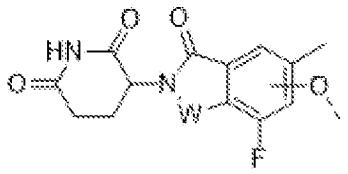
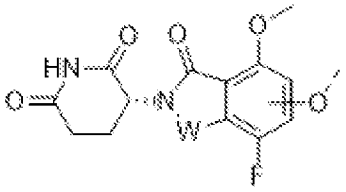
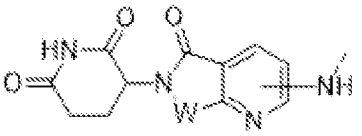
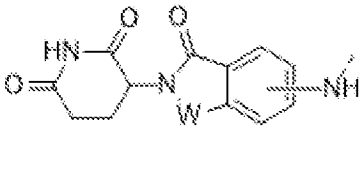
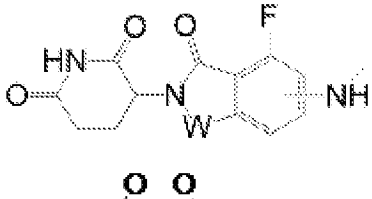
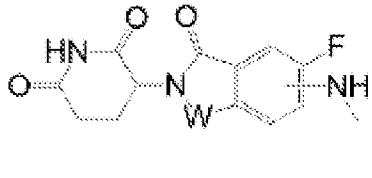
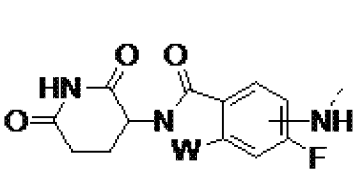
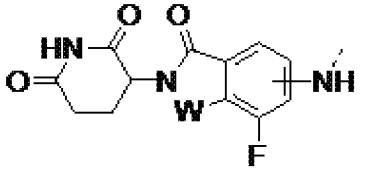
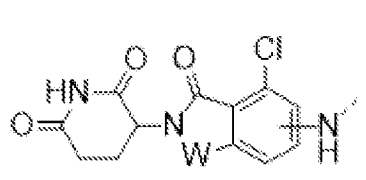
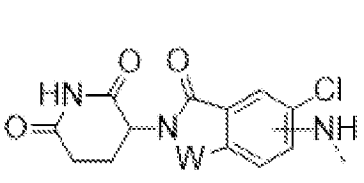
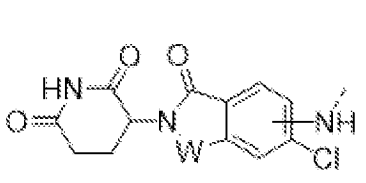
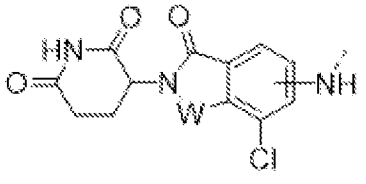
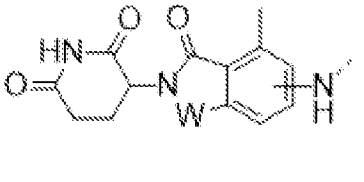
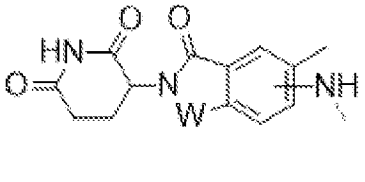
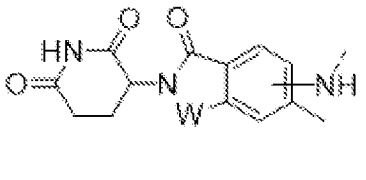
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

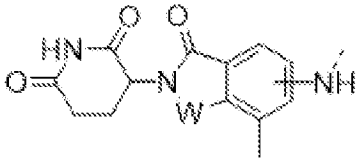
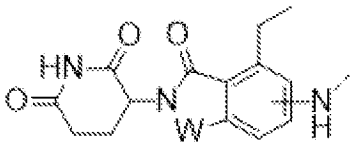
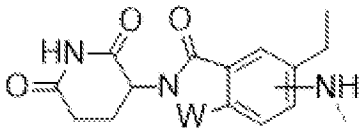
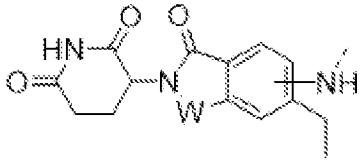
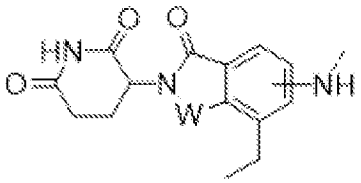
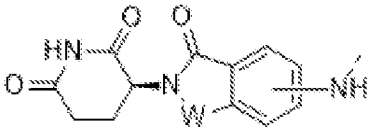
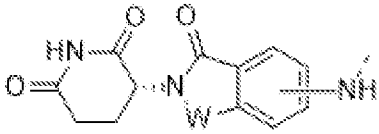
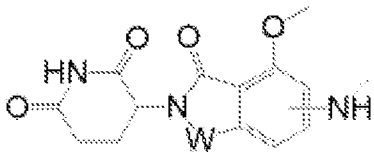
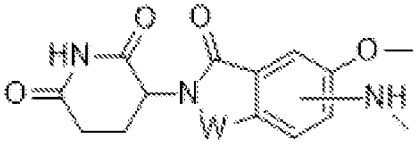
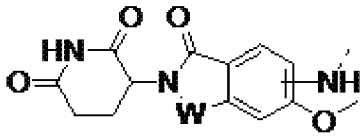
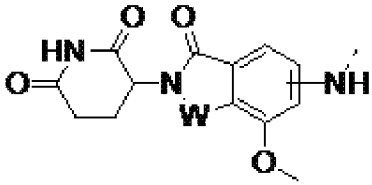
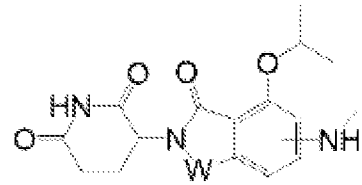
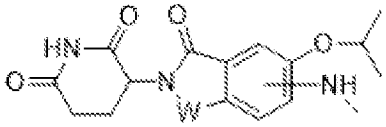
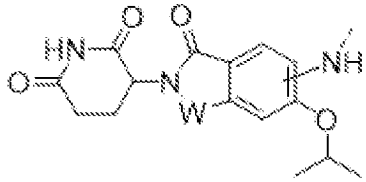
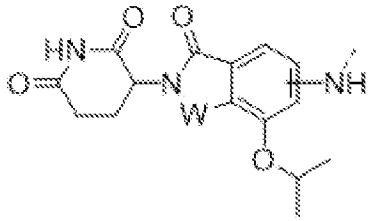
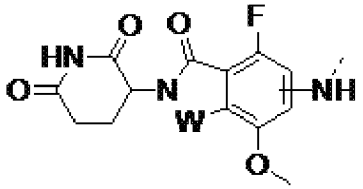
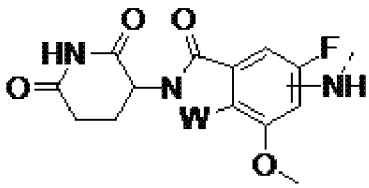
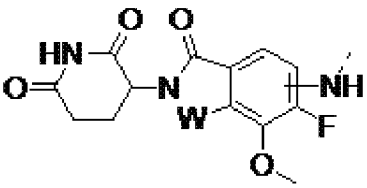
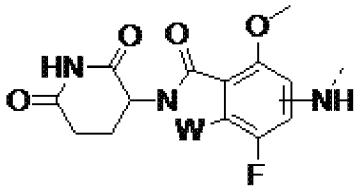
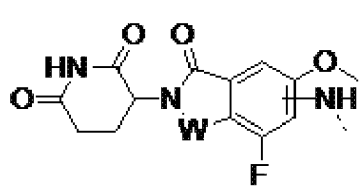
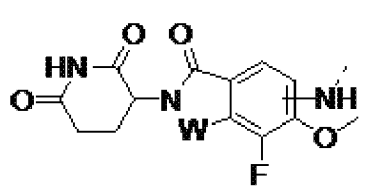
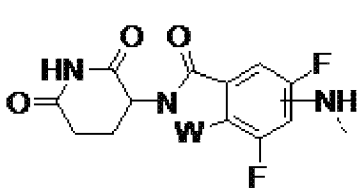
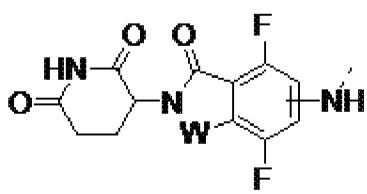
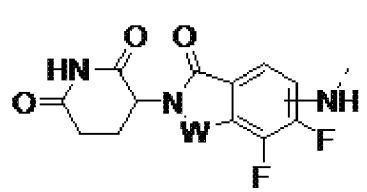
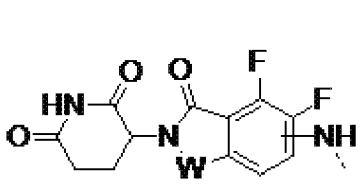
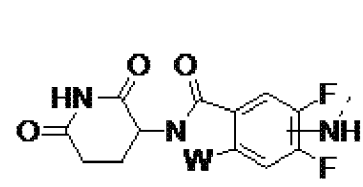
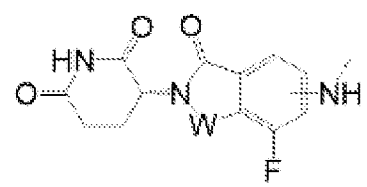



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

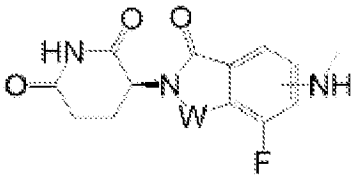
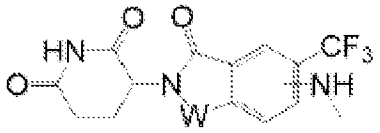
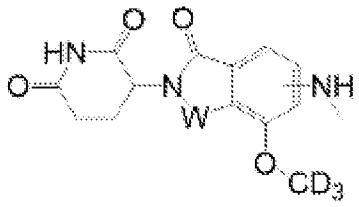
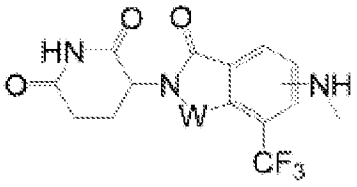
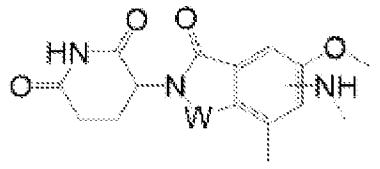
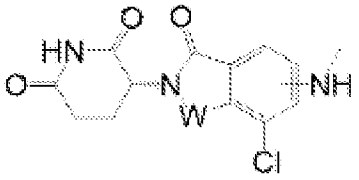
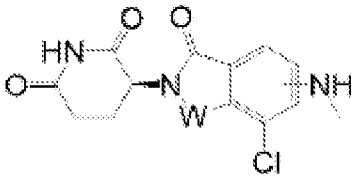
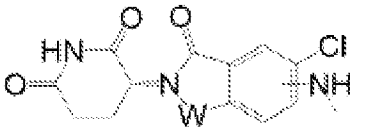
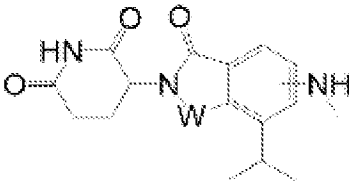
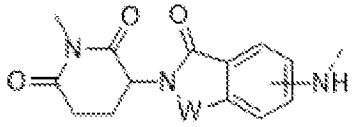
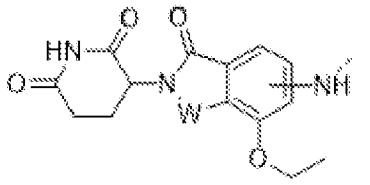
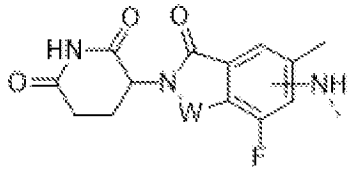
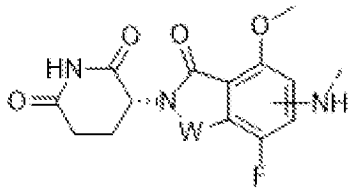
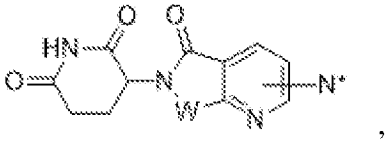
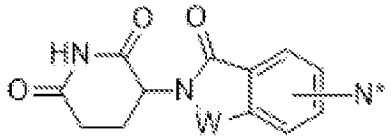
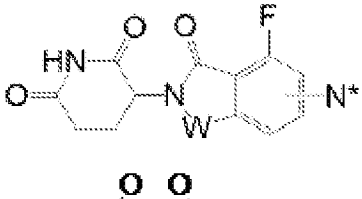
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

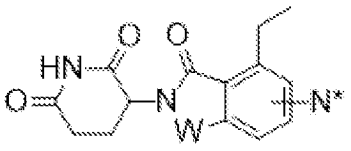
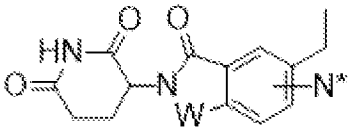
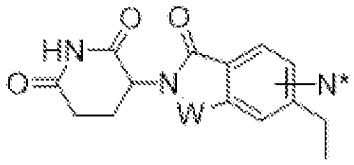
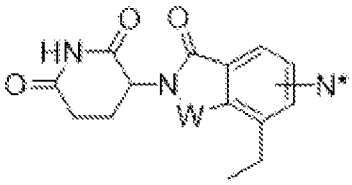
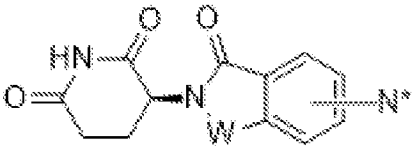
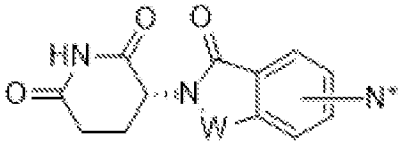
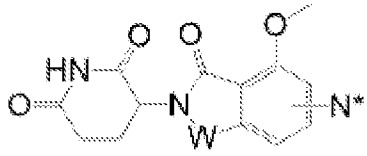
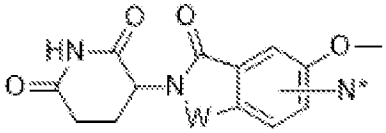
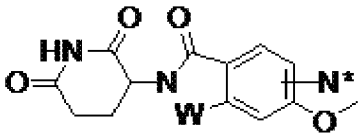
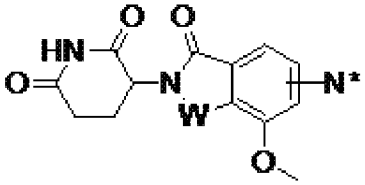
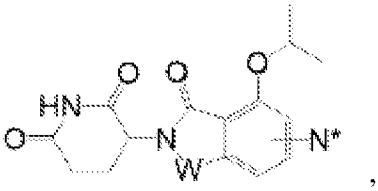
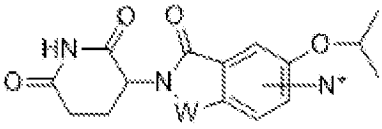
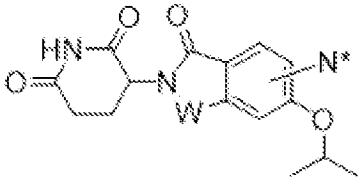
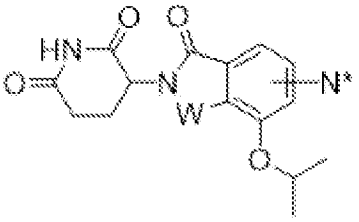
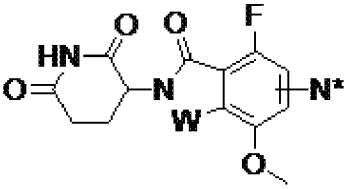
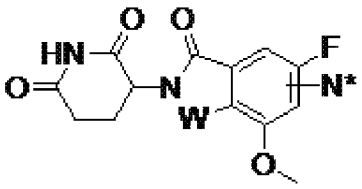
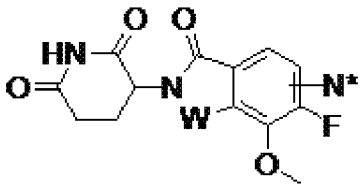
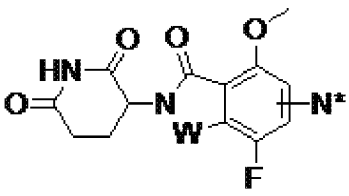
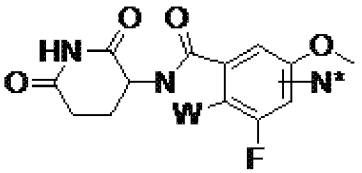
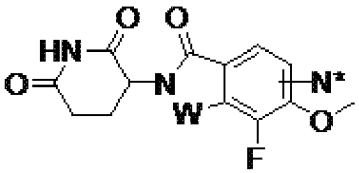
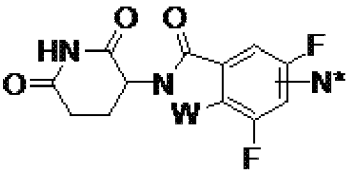
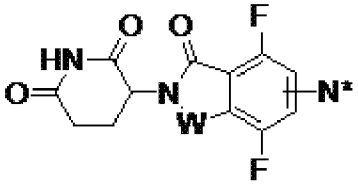
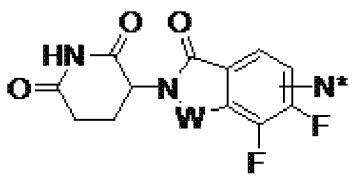
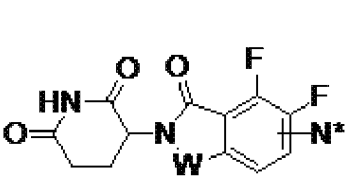
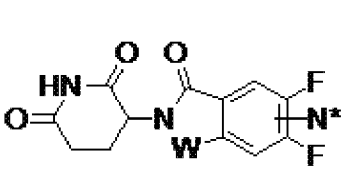
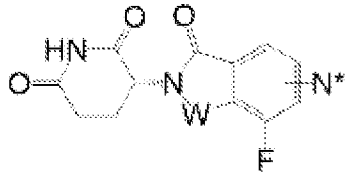
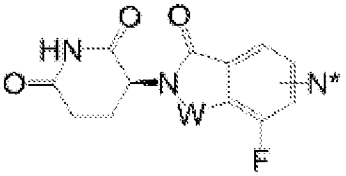
,

,

,

,

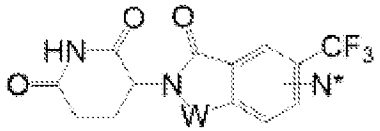
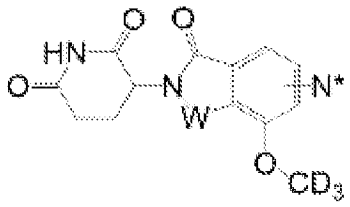
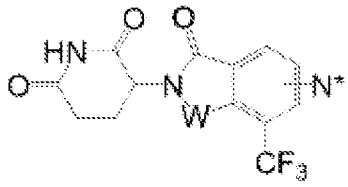
,

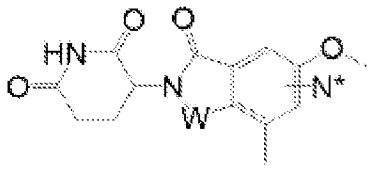
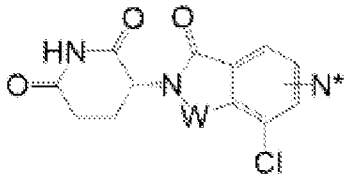
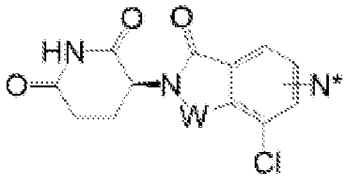

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

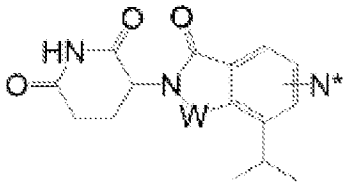
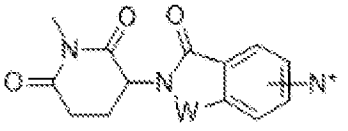
,

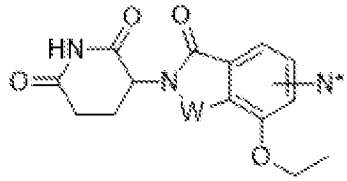
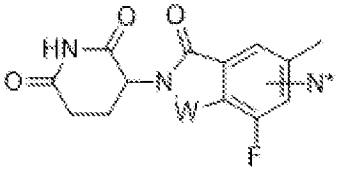
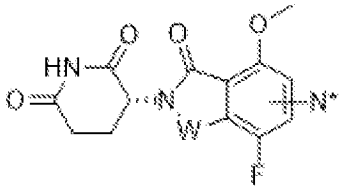
,

,

 ,  ,  ,

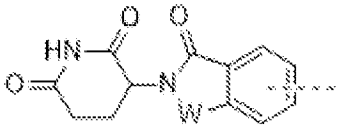
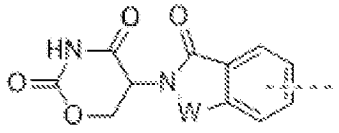
 ,  ,  ,

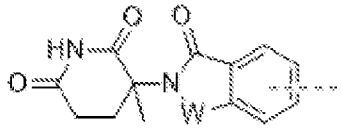
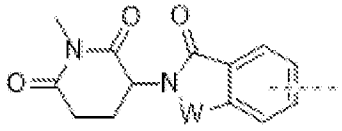
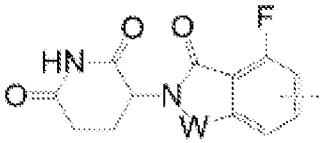
 ,  ,  ,

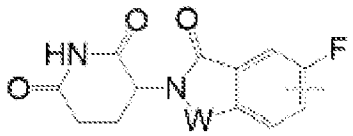
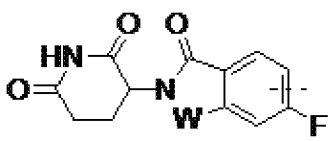
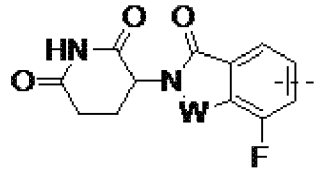
 ,  , или  , где

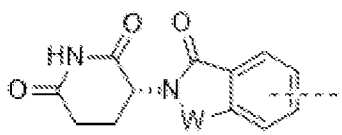
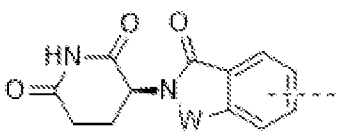
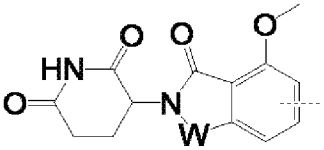
 в CLM обозначает точку присоединения к L; и

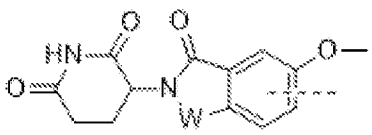
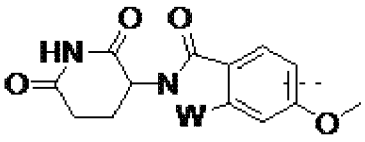
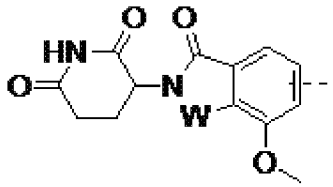
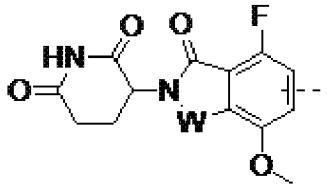
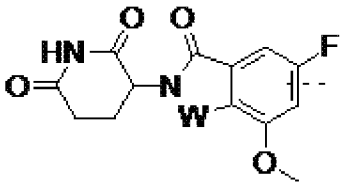
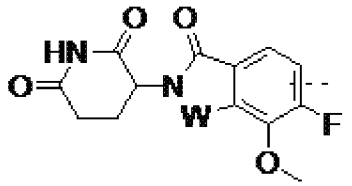
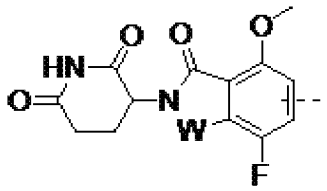
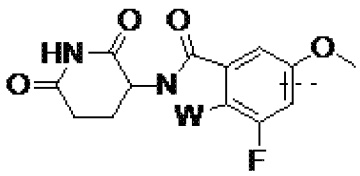
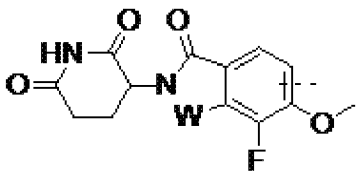
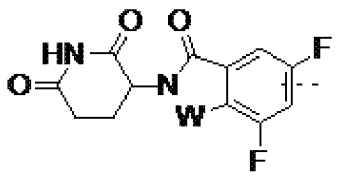
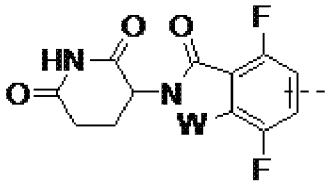
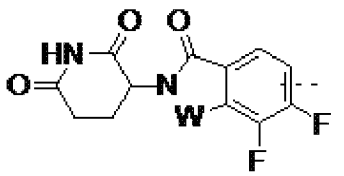
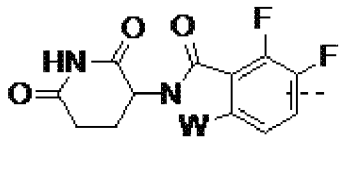
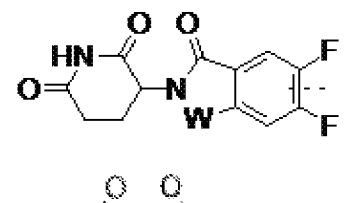
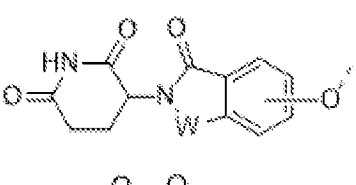
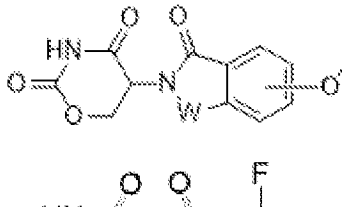
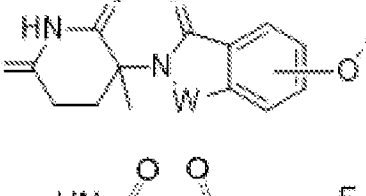
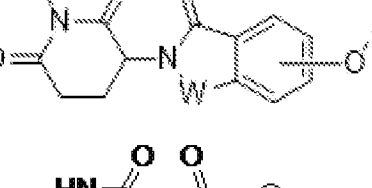
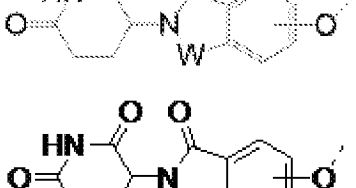
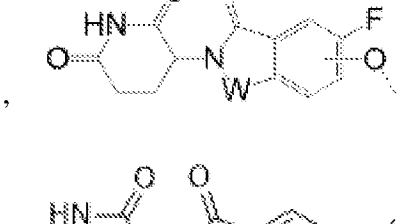
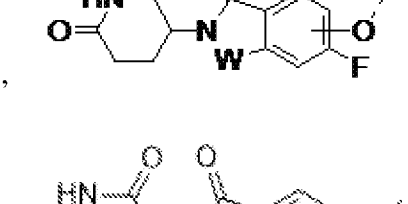
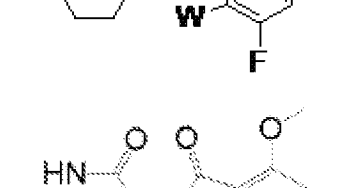
N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы.

[0096] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM выбран из  ,  ,

 ,  ,  ,

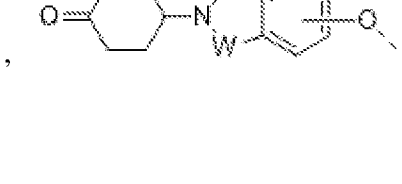
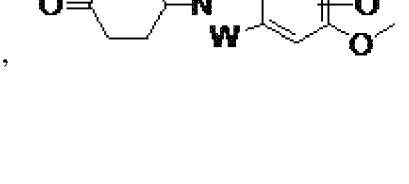
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

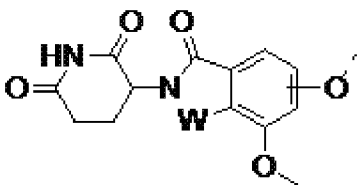
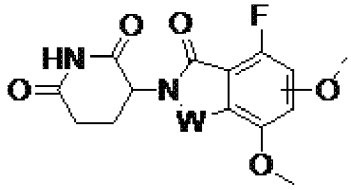
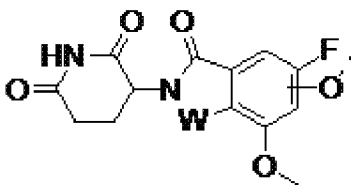
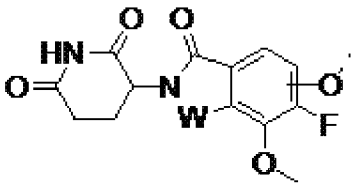
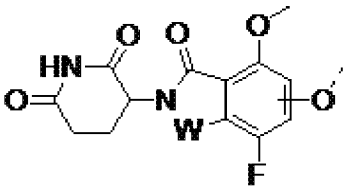
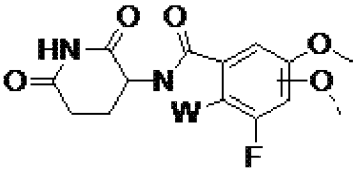
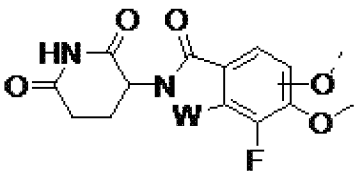
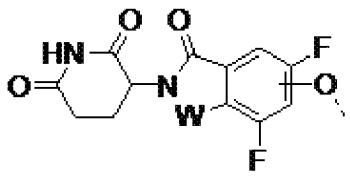
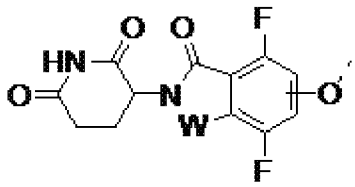
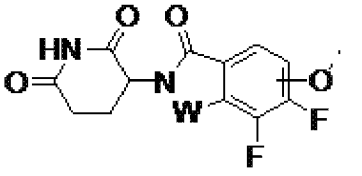
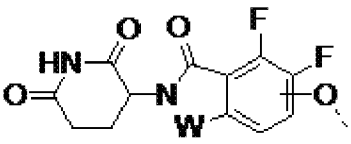
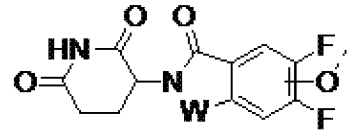
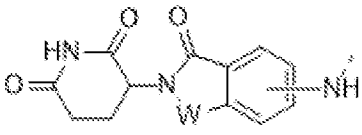
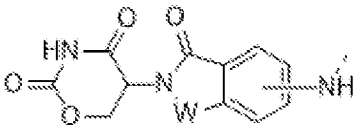
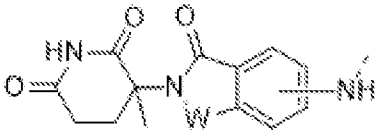
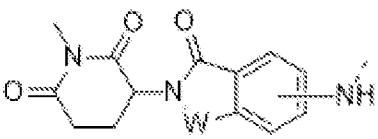
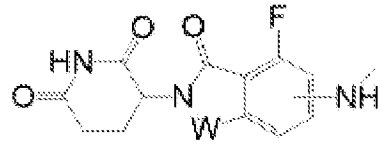
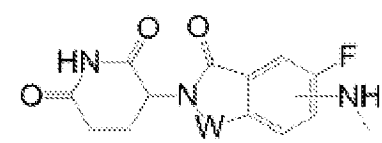
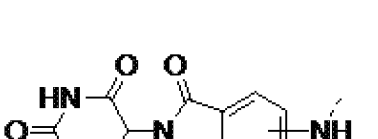
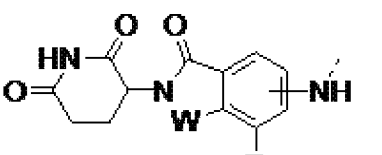
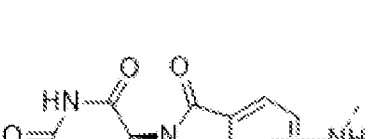
,

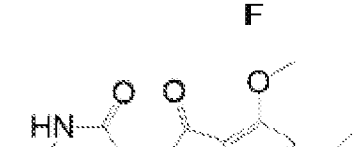
,

,

,

,

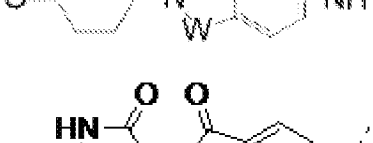
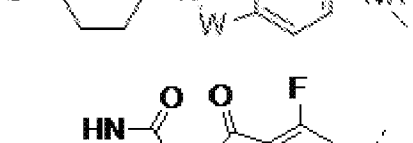
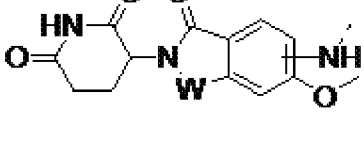
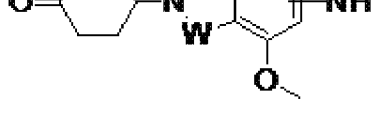
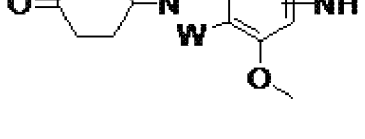
,

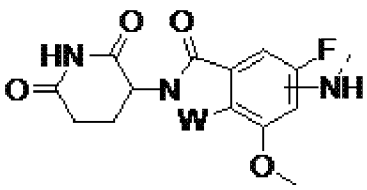
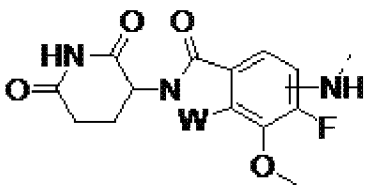
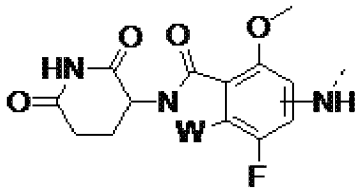
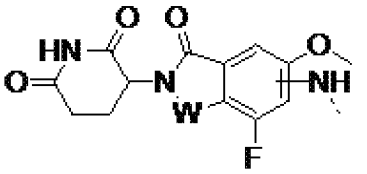
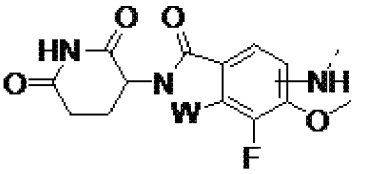
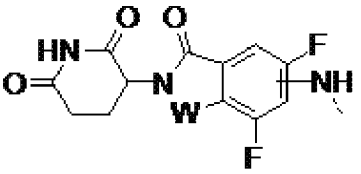
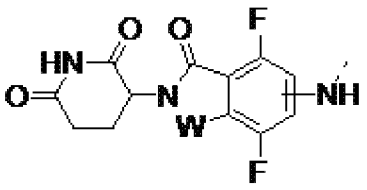
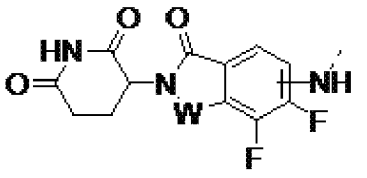
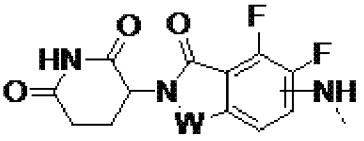
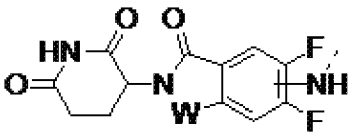
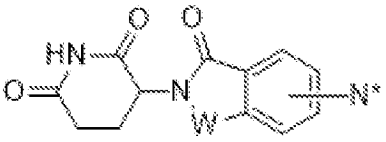
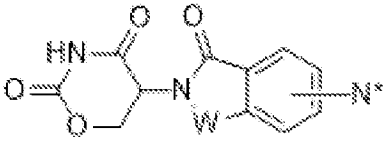
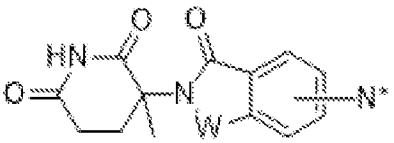
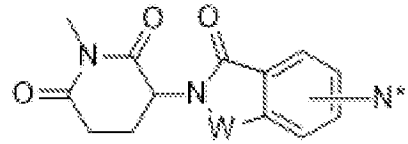
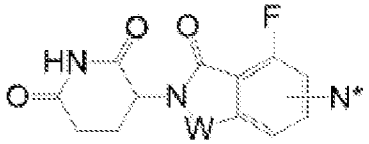
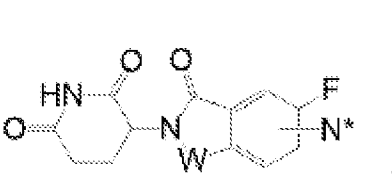
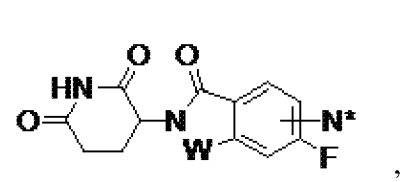
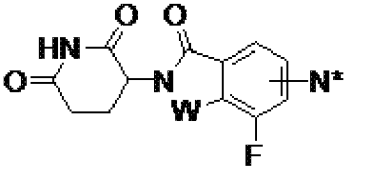
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

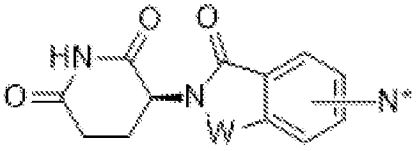
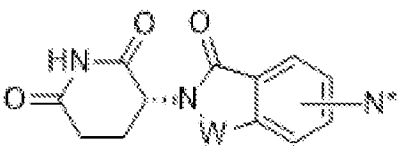
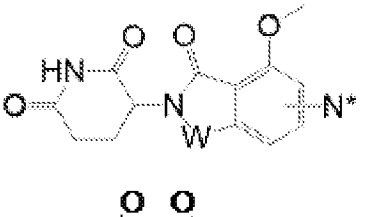
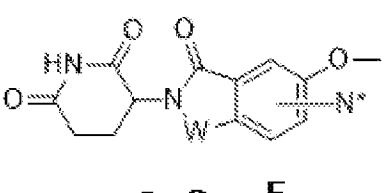
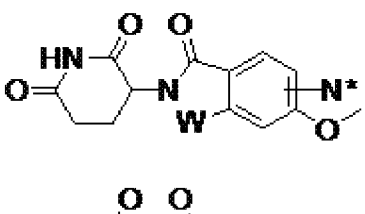
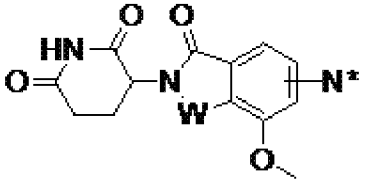
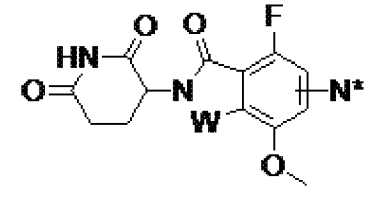
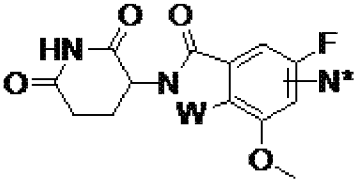
,

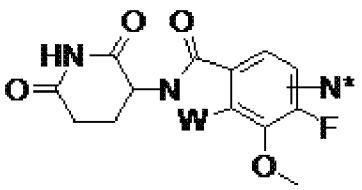
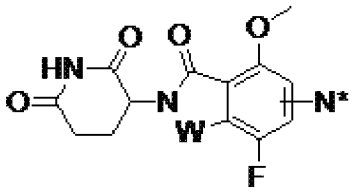
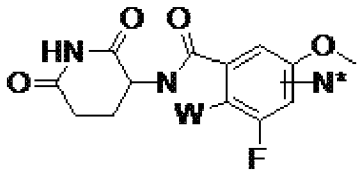
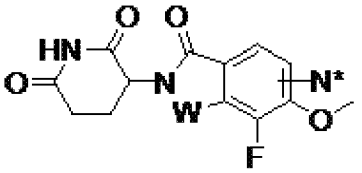
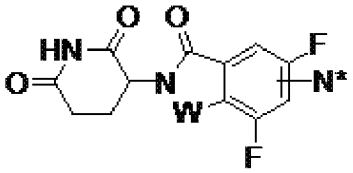
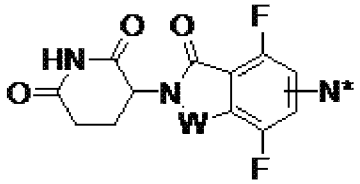
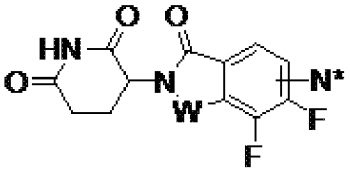
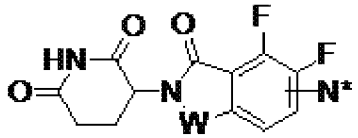
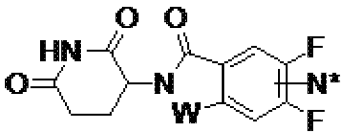
,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

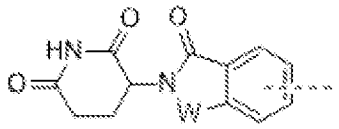
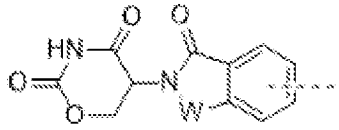
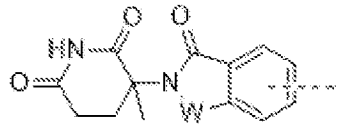
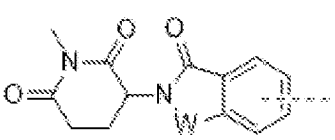
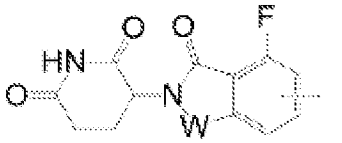
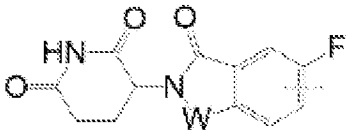
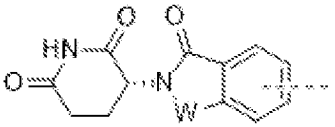
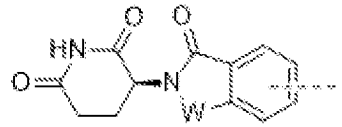
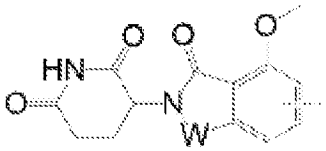
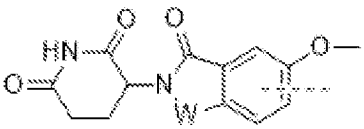
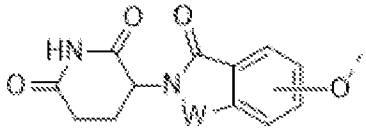
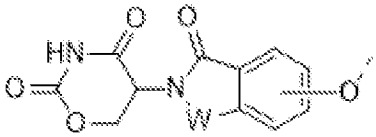
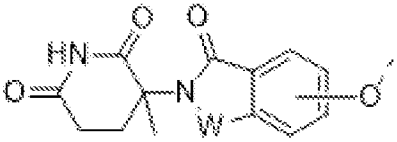
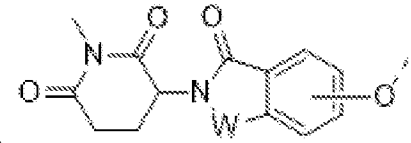
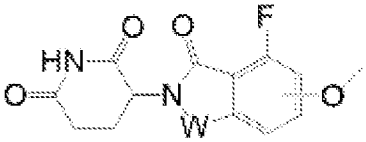
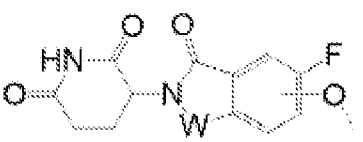
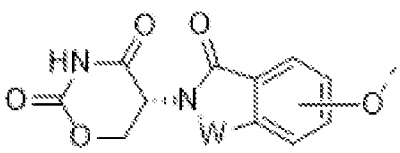
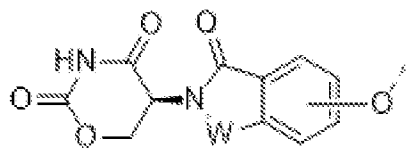
,

,

,

,

,

,

,

,

,

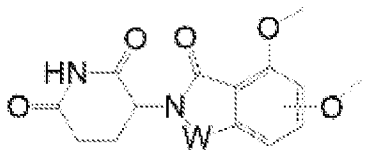
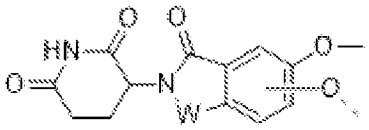
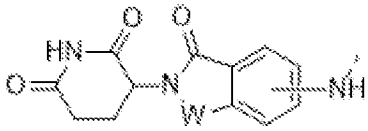
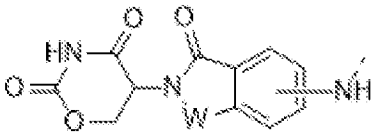
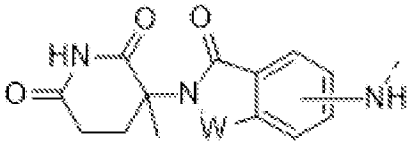
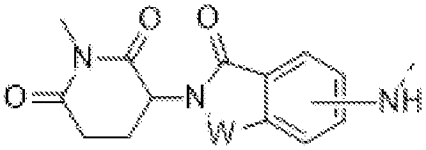
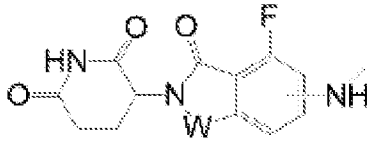
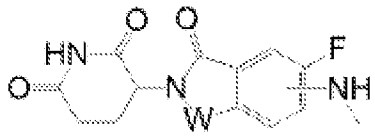
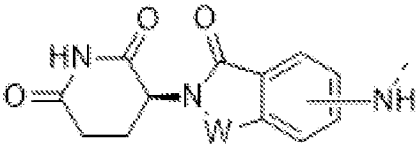
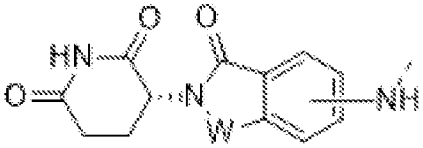
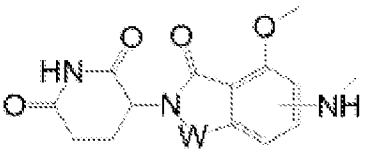
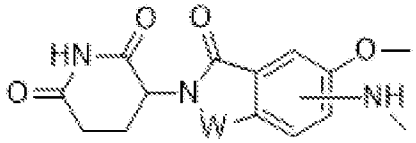
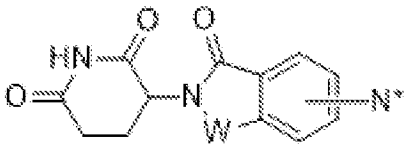
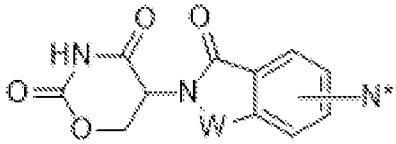
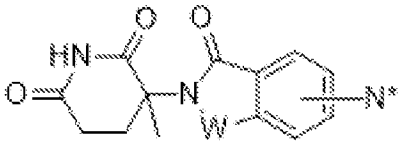
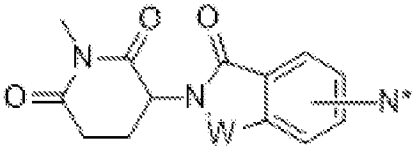
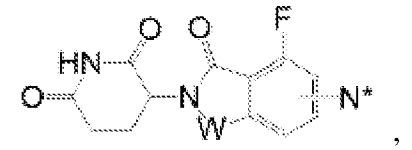
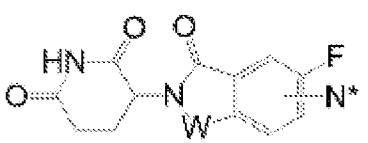
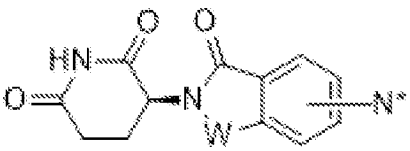
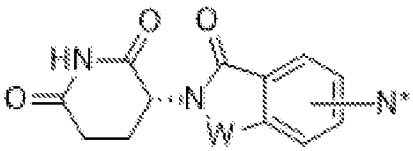
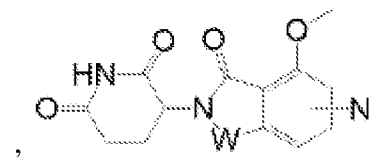
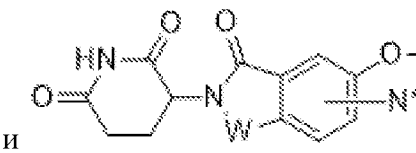

,

,

,

,

,

,

,

или

, где

в ULM обозначает точку присоединения к линкерной группе или PTM; и

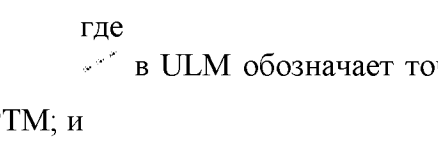
N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы или PTM.

[0097] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, ULM выбран из группы, состоящей из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
и

,

где

⋰ в ULM обозначает точку присоединения к химической линкерной группе или PTM; и

N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы или PTM.

Иллюстративные линкеры

[0098] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, включают один или более PTM, химически соединенные или связанные с одним или более ULM (например, по меньшей мере одним CLM) посредством химического линкера (L). В определенных вариантах осуществления линкерная группа L представляет собой группу, содержащую одно или более ковалентно связанных структурных звеньев (например, $-A^L_{1...}(A^L)_q-$ или $-(A^L)_q-$), где A^L_1 представляет собой группу, связанную с PTM, и $(A^L)_q$ представляет собой группу, связанную с ULM.

[0099] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, соединение или связывание линкера (L) с ULM (например, CLM) представляет собой стабильное соединение L-ULM. Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, если линкер (L) и ULM соединены посредством гетероатома, любой последующий гетероатом, если он присутствует, отделен по меньшей мере одним единственным атомом углерода (например, $-CH_2-$), например, посредством ацетальной или аминальной группы. В качестве дополнительного примера в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, если линкер (L) и ULM соединены посредством гетероатома, гетероатом не является частью сложного эфира.

[00100] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерная группа L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой $-(A^L)_q-$, где A представляет собой химический фрагмент, и q представляет собой целое число 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 связан с PTM и ULM и обеспечивает надлежащее связывание PTM с белковой мишенью и ULM с E3-убиквитинлигазой с обеспечением в результате убиквитинирования целевого белка.

[00101] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерная группа L представляет собой $-(A^L)_q-$, где

$(A^L)_q$ представляет собой группу, которая соединена с по меньшей мере одним из фрагмента ULM (например, CLM), PTM или их комбинации;

q в линкере представляет собой целое число, которое больше или равняется 1;

каждый A^L независимо выбран из связи, $CR^{L1}R^{L2}$, 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≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, моноциклического или бициклического C_{3-11}циклоалкила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклического или бициклического C_{3-11}гетероциклила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклила, необязательно замещенного 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, и

гетероарила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, где каждый из R^{L1} или R^{L2} независимо необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 группами R^{L5}; и

каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} 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, моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический 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, 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, $CON(C_{1-8}алкил)_2$, $N(C_{1-8}алкил)CONH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)CON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH(C_{1-8}алкил)$, $NHCON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)$ $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NHSO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NHSO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NHSO_2NH_2$.

[00102] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, предпочтительно, что каждый A независимо выбран 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≡C, моноциклического или бициклического C_{3-11}циклоалкила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклического или бициклического C_{3-11}гетероциклила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклила, необязательно замещенного 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, и гетероарила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}.

[00103] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} 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, 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный 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, CC-C_{1-8}алкил, CCH, $CH=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=C(C_{1-8}алкил)_2$, 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, $CON(C_{1-8}алкил)_2$, $N(C_{1-8}алкил)CONH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)CON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH(C_{1-8}алкил)$, $NHCON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)$ $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NHSO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NHSO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NHSO_2NH_2$.

[00104] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, q в линкере представляет собой целое число, которое равняется 0 или больше.

В определенных вариантах осуществления q представляет собой целое число, которое больше или равняется 1.

[00105] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, например, где q в линкере составляет больше 2, $(A^L)_q$ представляет собой группу, которая представляет собой A^L_1 и $(A^L)_q$, где звенья A^L соединяют PTM с ULM.

[00106] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, например, где q в линкере равняется 2, $(A^L)_q$ представляет собой группу, которая присоединена к A^L_1 и к ULM.

[00107] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, например, где q в линкере равняется 1, структура линкерной группы L представляет собой $-A^L_1-$, и A^L_1 представляет собой группу, которая присоединена к фрагменту ULM и фрагменту PTM.

[00108] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из

$-NR(CH_2)_n$-(низший алкил)-, $-NR(CH_2)_n$-(низший алкоксил)-, $-NR(CH_2)_n$-(низший алкоксил)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(низший алкоксил)-(низший алкил)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(циклоалкил)-(низший алкил)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(гетероциклоалкил)-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(низший алкил)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(гетероциклоалкил)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-арил-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(гетероарил)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(циклоалкил)-O-(гетероарил)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(циклоалкил)-O-арил-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(низший алкил)-NH-арил-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(низший алкил)-O-арил-CH_2, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-циклоалкил-O-арил-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-циклоалкил-O-(гетероарил)-, $-NR(CH_2CH_2)_n$-(циклоалкил)-O-(гетероциклил)-CH_2, $-NR(CH_2CH_2)_n$-(гетероциклил)-(гетероциклил)-CH_2, -N(R1R2)-(гетероциклил)-CH_2; где

n в линкере может равняться 0-10;

R в линкере может представлять собой H, низший алкил;

R1 и R2 в линкере могут образовывать кольцо с соединяющим N.

[00109] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C_1-C_{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 атом углерода необязательно замещен (1) гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P или Si, при котором имеется подходящее количество атомов водорода, замещений или их обоих для заполнения 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. В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L)

не предусматривает связывания гетероатом-гетероатом (например, никакие из гетероатомов не связаны с линкером ковалентно или не расположены рядом с ним).

[00110] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C_1-C_{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

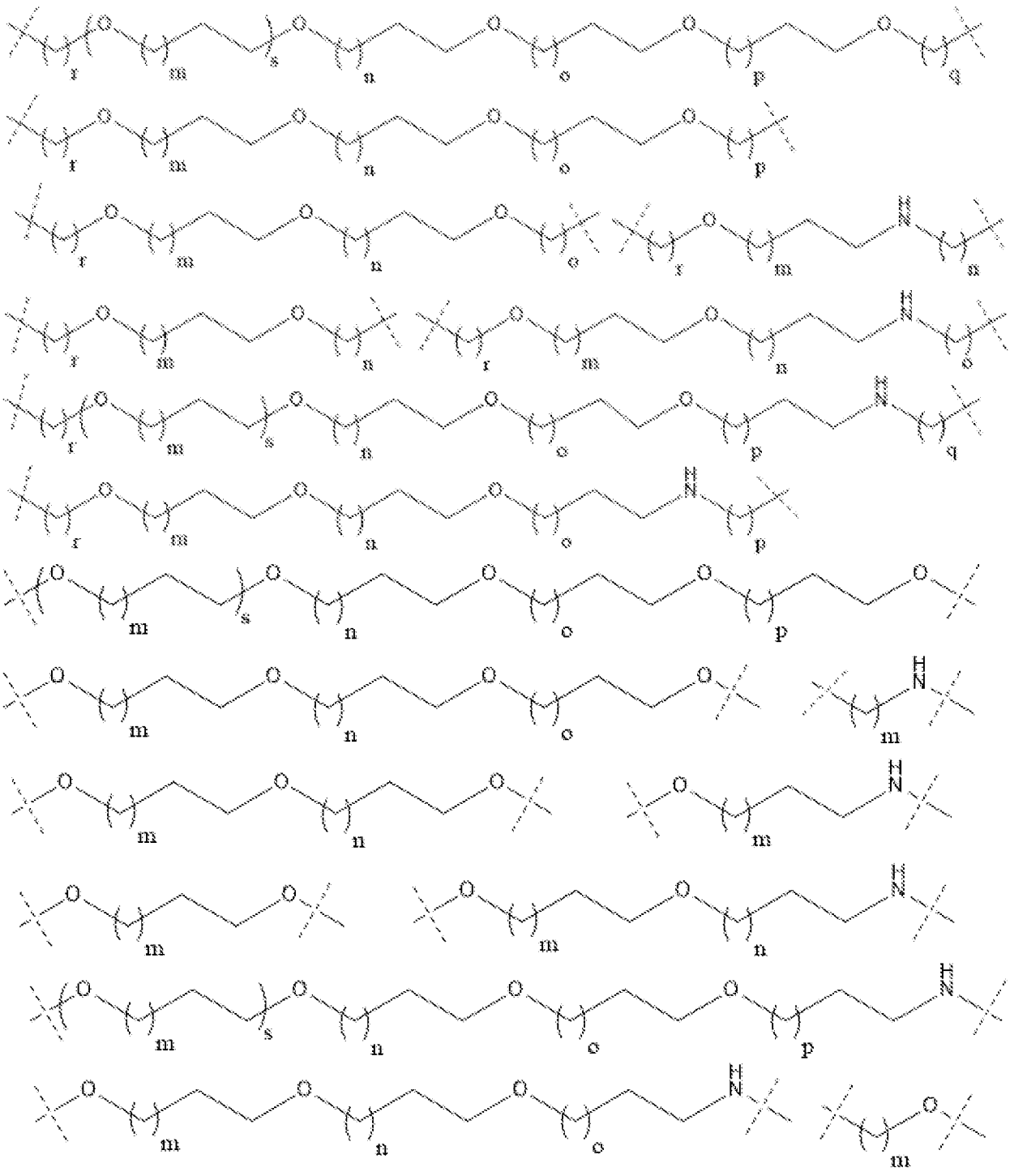
каждый атом углерода необязательно заменен на $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, моноциклический или бициклический C_{3-11}циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкил, необязательно замещенный 1-9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклический или бициклический C_{3-11}гетероциклил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклил, необязательно замещенный 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклический или бициклический арил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, или моноциклический или бициклический гетероарил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, где каждый из R^{L1} или R^{L2} независимо необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 группами R^{L5}; и

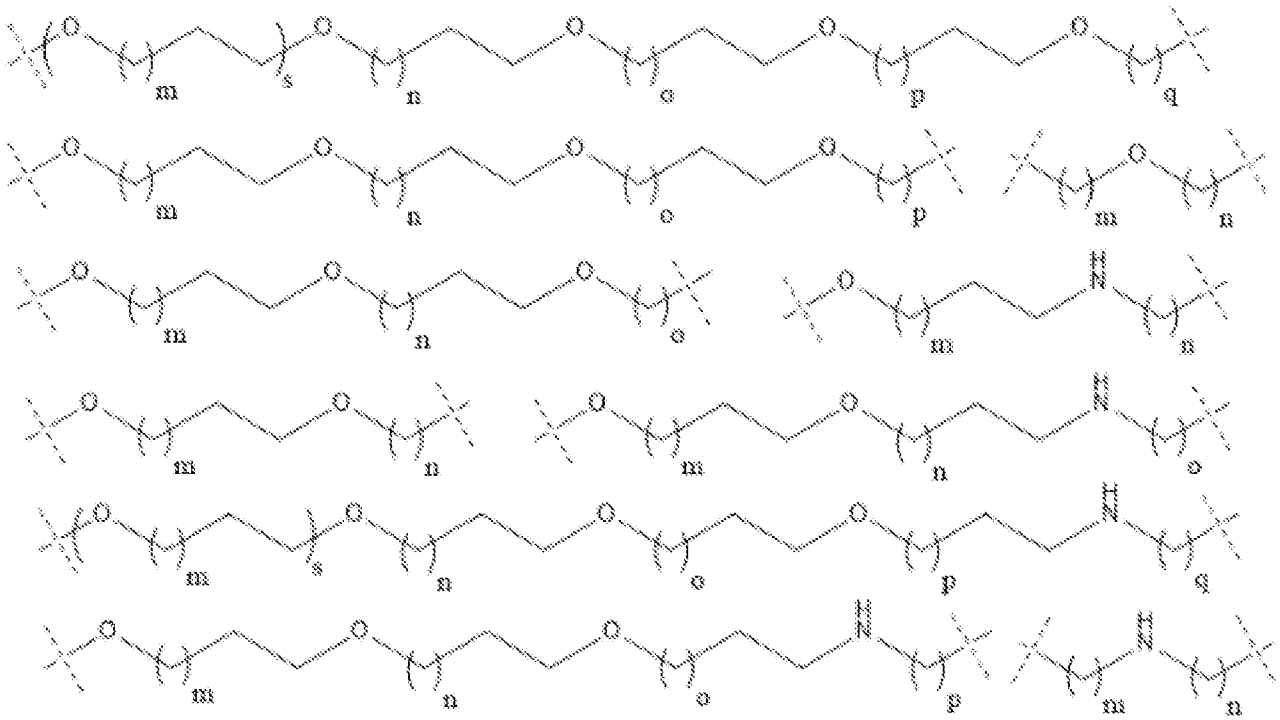
каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8}алкил, OC_{1-8}алкил, SC_{1-8}алкил, NHC_{1-8}алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, C_{3-11}циклоалкил, арил, гетероарил, C_{3-11}гетероциклил, OC_{1-8}циклоалкил, SC_{1-8}циклоалкил, NHC_{1-8}циклоалкил, $N(C_{1-8}циклоалкил)_2$, $N(C_{1-8}циклоалкил)(C_{1-8}алкил)$, 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, $CON(C_{1-8}алкил)_2$, $N(C_{1-8}алкил)CONH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)CON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH(C_{1-8}алкил)$, $NHCON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)$ $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NHSO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NHSO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NHSO_2NH_2$. В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) не предусматривает связывания гетероатом-гетероатом (например, никакие из гетероатомов не связаны с линкером ковалентно или не расположены рядом с ним).

[00111] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, каждый атом углерода необязательно замещенного C_1-C_{50}алкила (и подгрупп, описанных в данном документе) в линкере необязательно заменен на $CR^{L1}R^{L2}$, 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≡C, моноциклический или бициклический C_{3-11}циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкил, необязательно замещенный 1-9 группами

R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклический или бициклический C_{3-11}гетероциклил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклил, необязательно замещенный 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, или гетероарил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}.

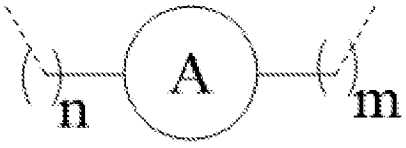
[00112] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает от приблизительно 1 до приблизительно 50 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или 50) алкиленгликолевых звеньев, которые необязательно замещены, где углерод или кислород может быть замещен гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P или Si, с подходящим количеством атомов водорода для заполнения валентности. Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) имеет химическую структуру, выбранную из

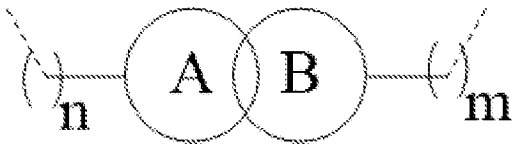


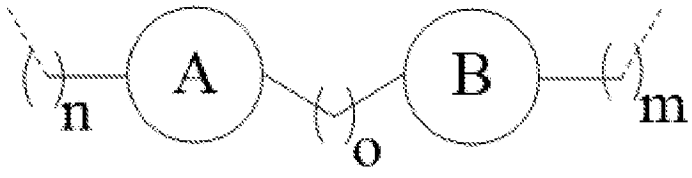


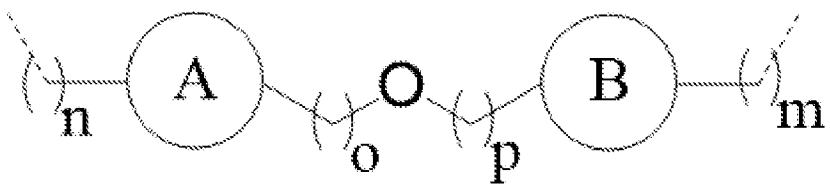
, где углерод или кислород может быть замещен гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P или Si, с подходящим количеством атомов водорода для заполнения валентности, и m, n, o, p, q, r и s независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, и 20.

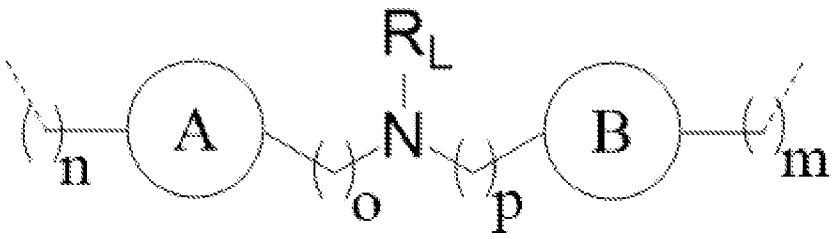
[00113] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из


,


,


,


,

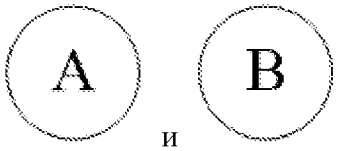


и



,

где



каждый из и независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги обозначают спироциклические кольца;

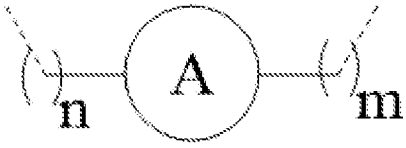
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_L выбран из H и C_{1-3}алкила;

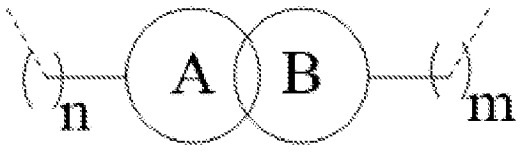
линкер необязательно замещен по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br); и

обозначает точку присоединения к PTM или ULM.

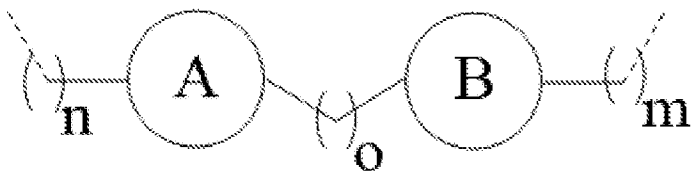
[00114] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) имеет химическую структуру, выбранную из



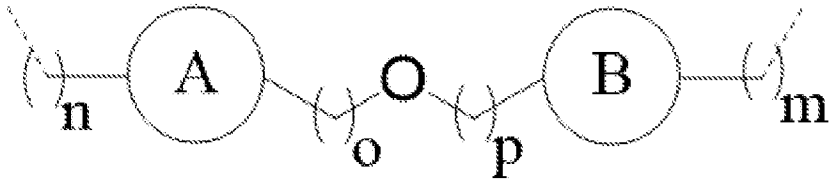
,



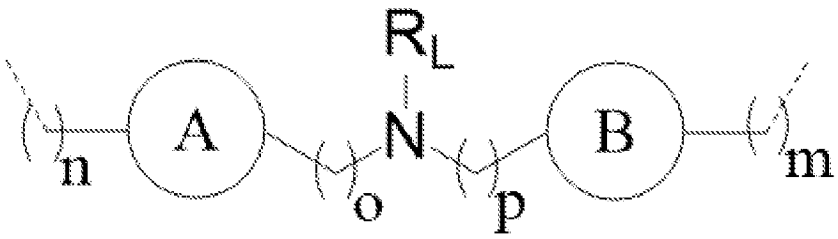
,



,


A
O
B
n
o
p
m

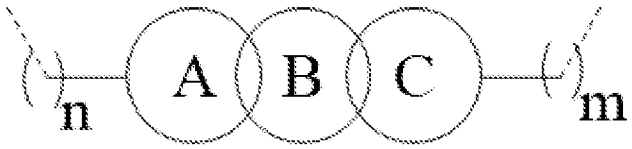
,


R
L
A
N
B
n
o
p
m

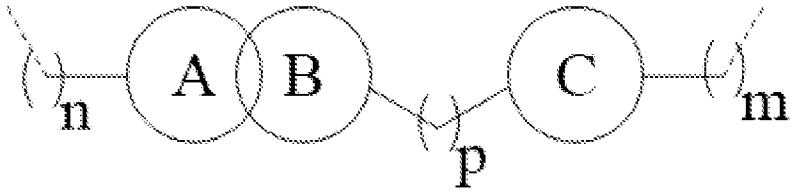
,


O
A
B
n
o
m

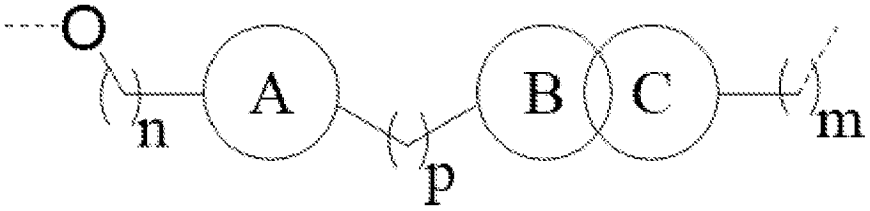
,


A
B
C
n
m

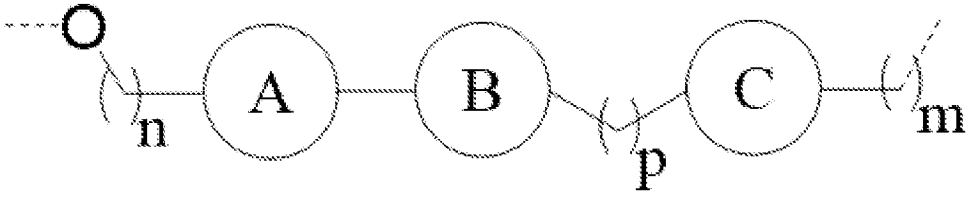
,


A
B
C
n
p
m

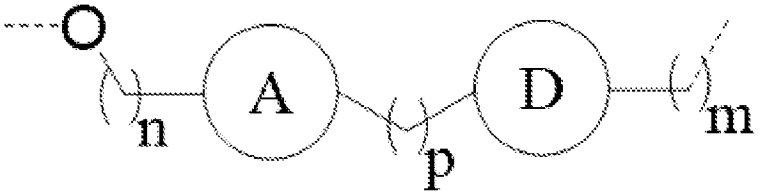
,


O
A
B
C
n
p
m

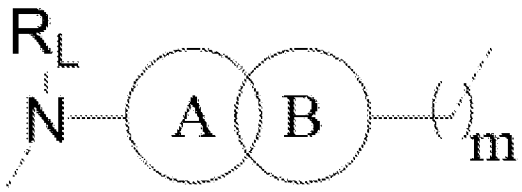
,


O
A
B
C
n
p
m

,

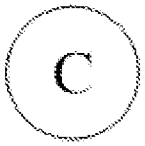

O
A
D
n
p
m

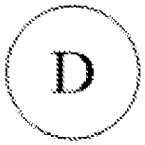
и



,

где

каждый из  ,  и  независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги обозначают спироциклические кольца;

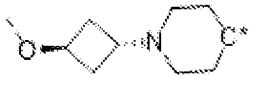
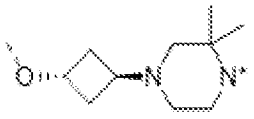
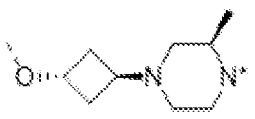
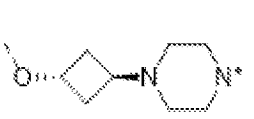
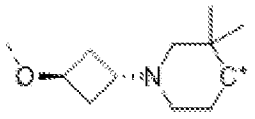
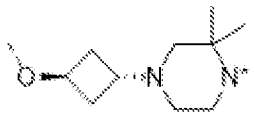
 представляет собой 8-10-членный мостиковый циклоалкил, 8-10-членный мостиковый гетероциклоалкил, 3-7-членный гетероциклил с одной или двумя двойными связями (например, 3-7-членный гетероциклил с одной или двумя двойными связями) или 7-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил (например, 7-9-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил);

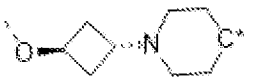
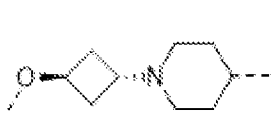
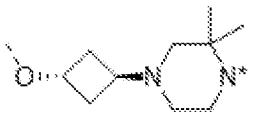
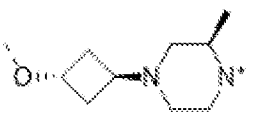
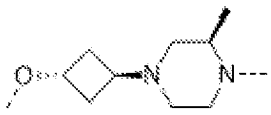
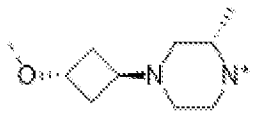
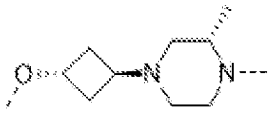
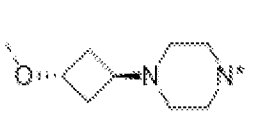
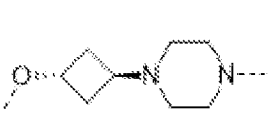
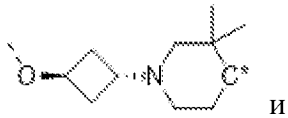
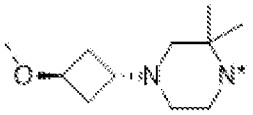
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_L выбран из H и C_{1-3}алкила;

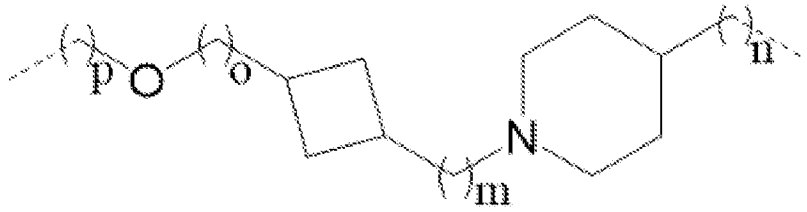
линкер необязательно замещен по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила), OH и галогена (например, F, Cl или Br); и

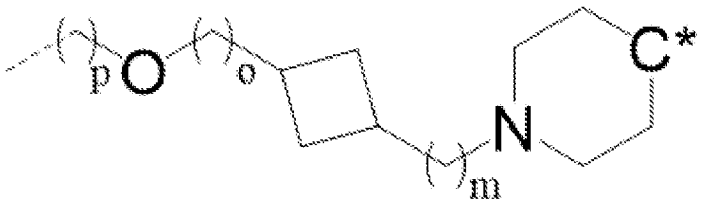
 обозначает точку присоединения к PTM или CLM.

[00115] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа выбрана из  ,  ,  ,  ,  и  , где * обозначает атом (например, углерод или азот), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из  обозначает точку присоединения к CLM или PTM.

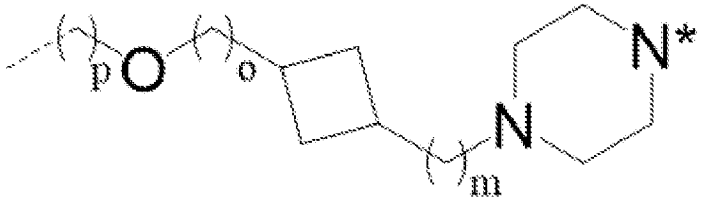
[00116] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа выбрана из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * обозначает атом (например, углерод или азот), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из обозначает точку присоединения к CLM или PTM.

[00117] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа представляет собой

 ,



или

 ,

где

приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

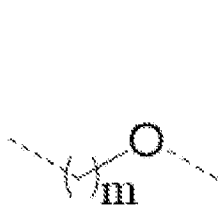
* обозначает атом (например, азот, углерод или кислород), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

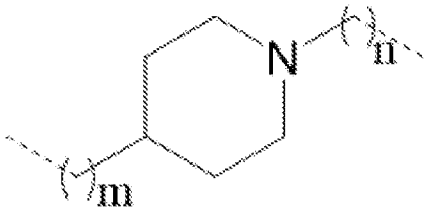
 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

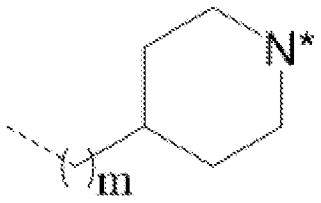
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

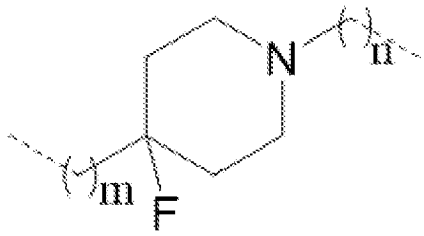
[00118] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3}алкила (предпочтительно метила); каждый из p и o равняется 0; и m равняется 1.

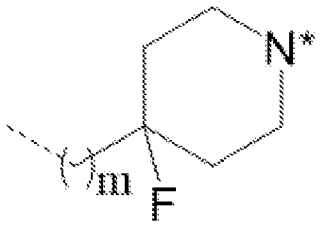
[00119] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа представляет собой

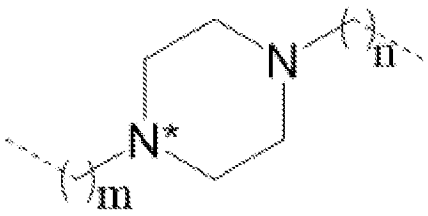


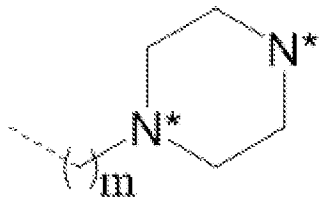
,


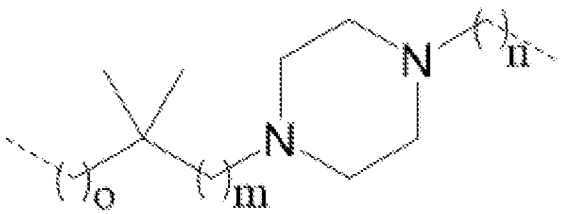
,


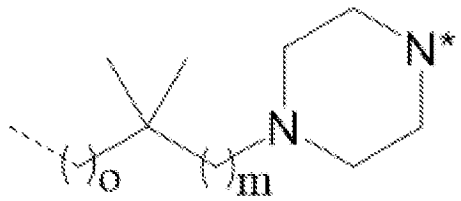
,


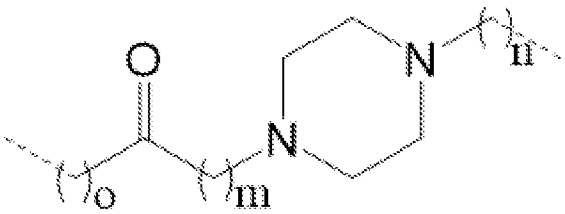
,


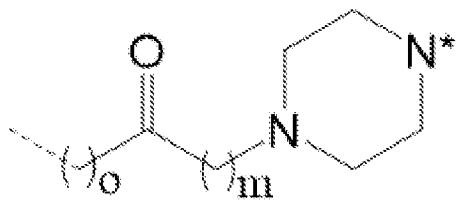
,


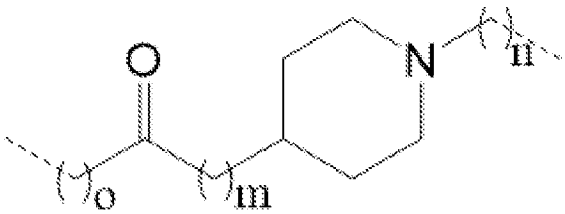
,


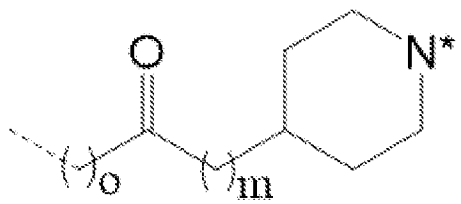
,


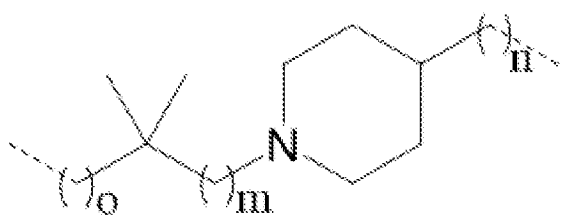
,


,


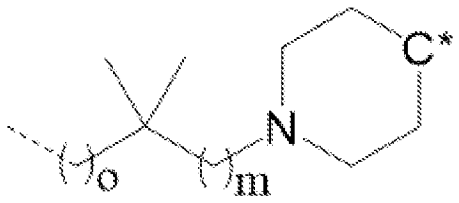
,


,


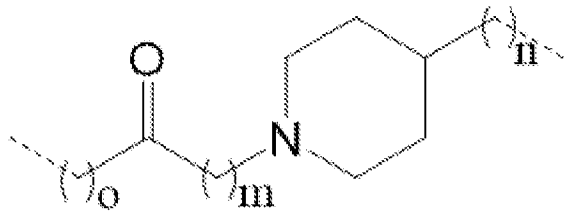
,


,


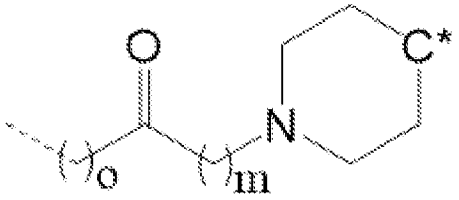
,



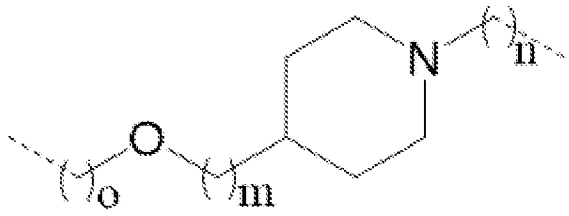
,



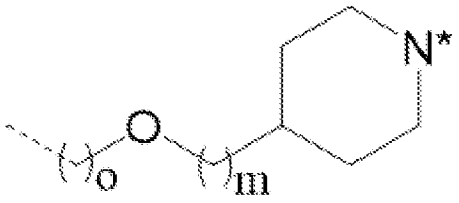
,



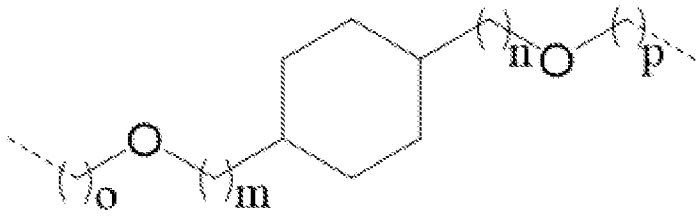
,



и



,



,

где

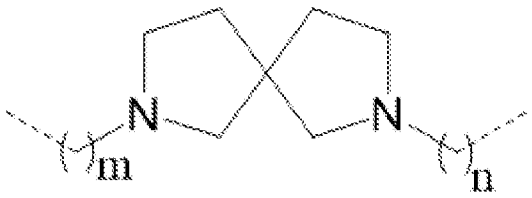
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

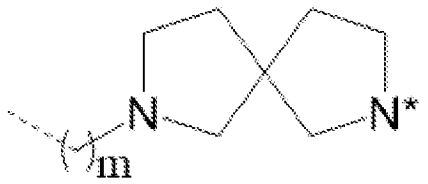
 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

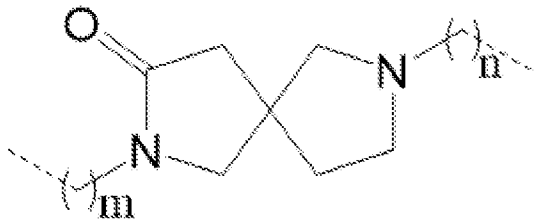
[00120] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа представляет собой



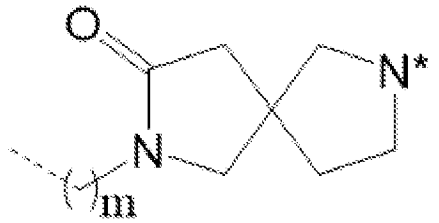
,



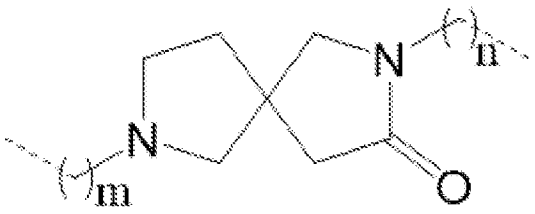
,



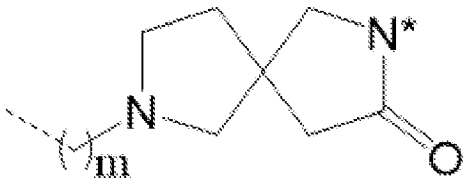
,



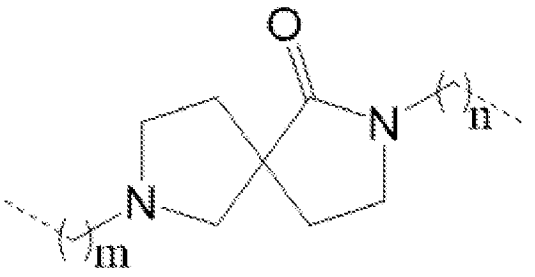
,


N
n
N
m
O

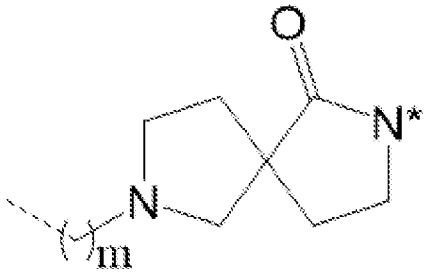
,


N*
N
m
O

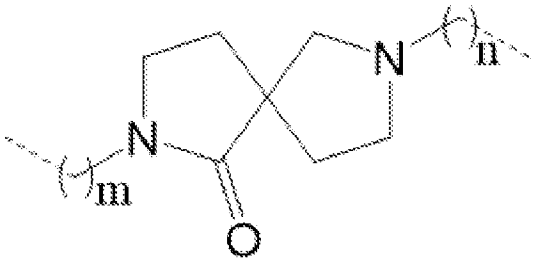
,


O
N
n
N
m

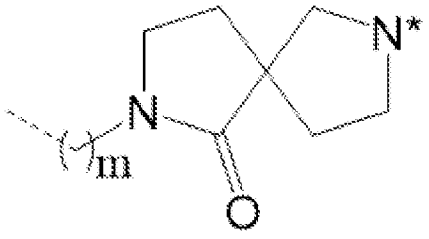
,


O
N*
N
m

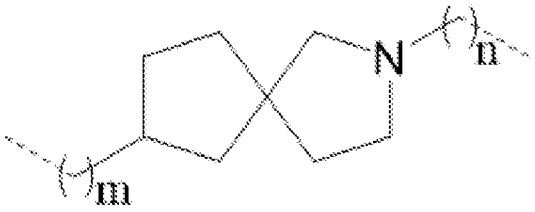
,


N
n
N
m
O

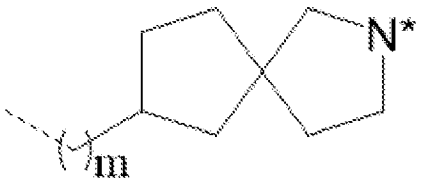
,


N*
N
m
O

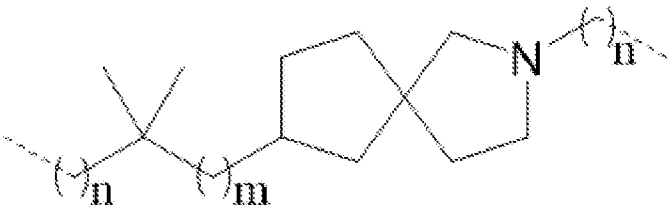
,


N
n
m

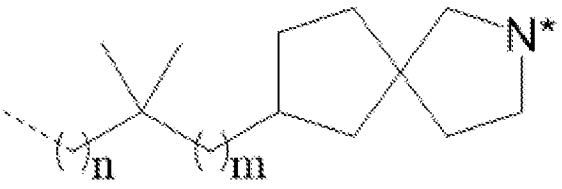
,


N*
m

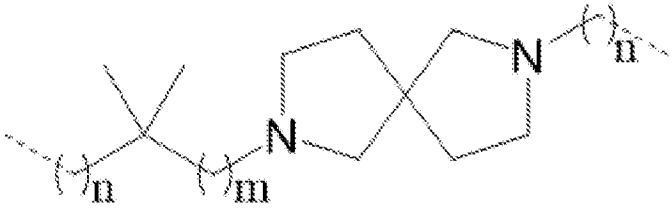
,


N
n
n
m

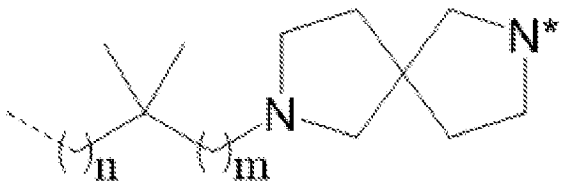
,


N*
n
m

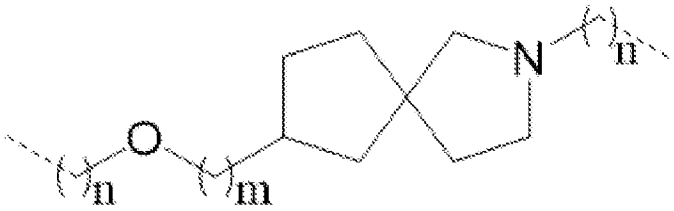
,


N
n
N
n
m

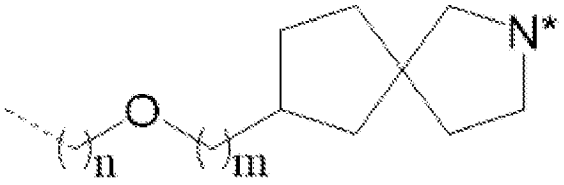
,


N*
N
n
m

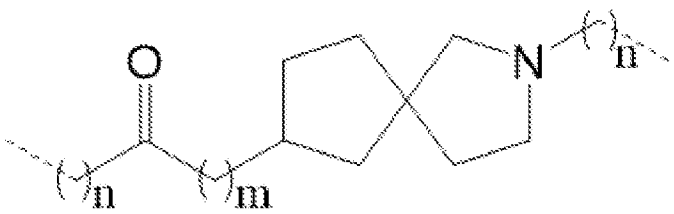
,


N
n
O
n
m

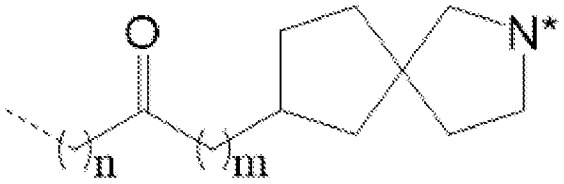
,


N*
O
n
m

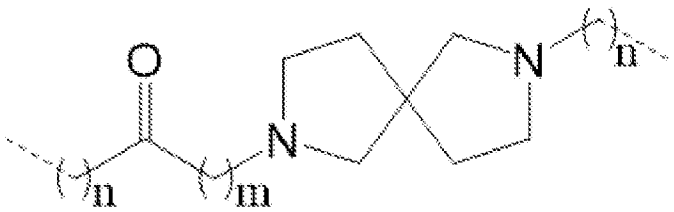
,


O
N
n
n
m

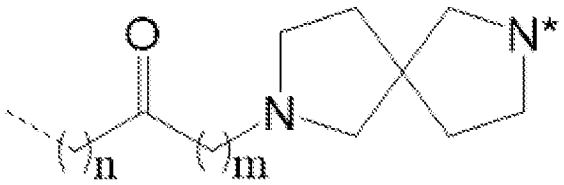
,


O
N*
n
m

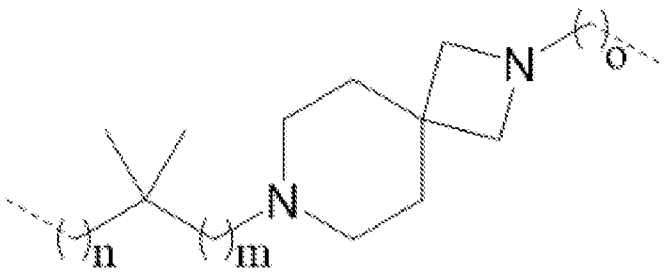
,


O
N
n
N
n
m

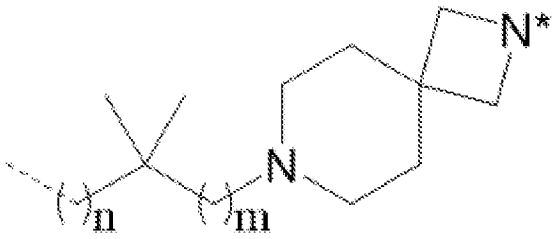
,


O
N*
N
n
m

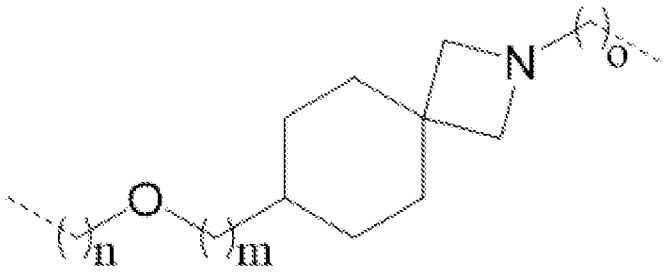
,


N
o
N
n
m

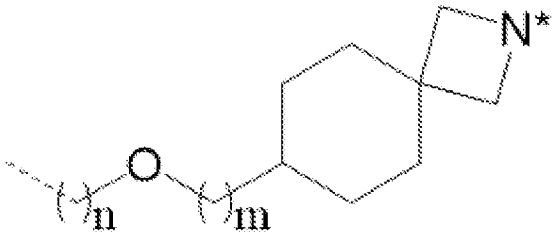
,


N*
N
n
m

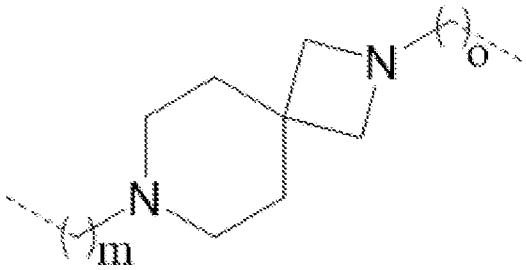
,


N
o
O
n
m

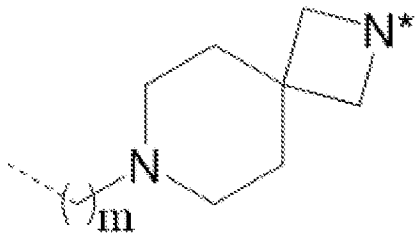
,


N*
O
n
m

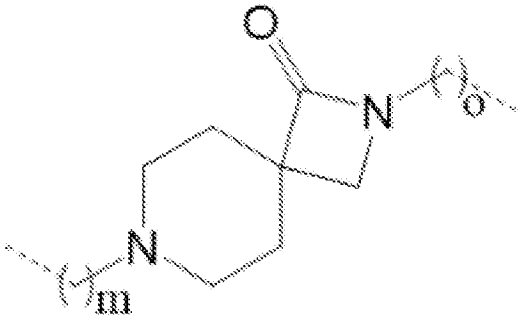
,


N
o
N
m

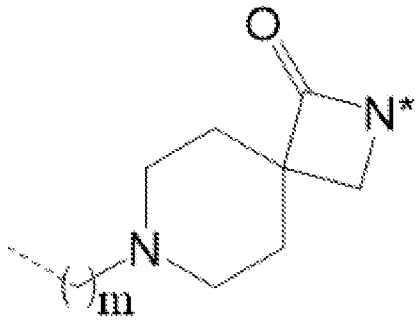
,


N*
N
m

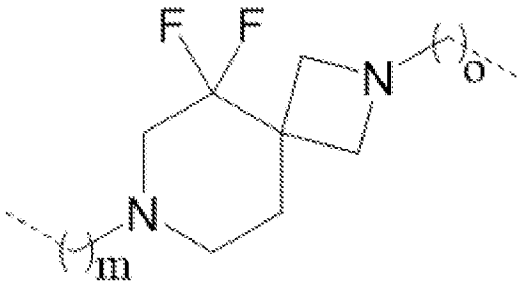
,


O
N
o
N
m

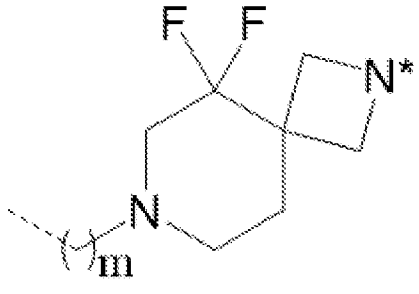
,


O
N*
N
m

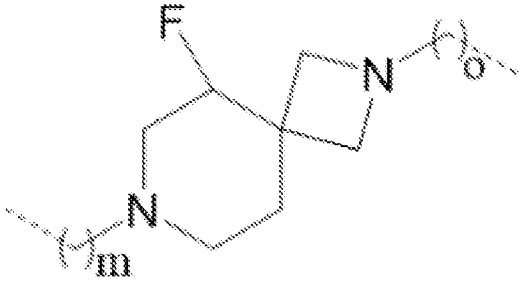
,


F
F
N
o
N
m

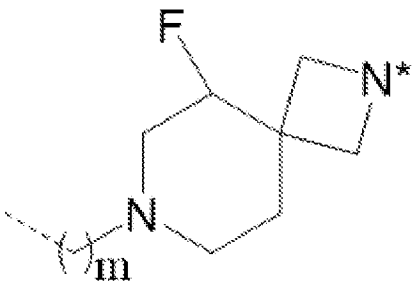
,


F
F
N*
N
m

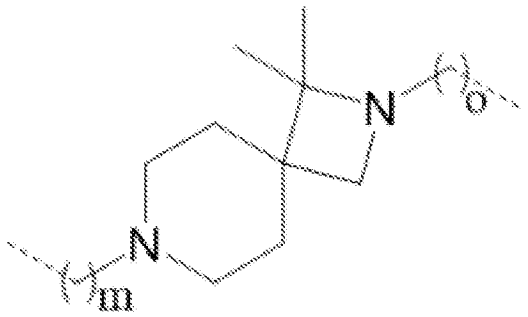
,


F
N
o
N
m

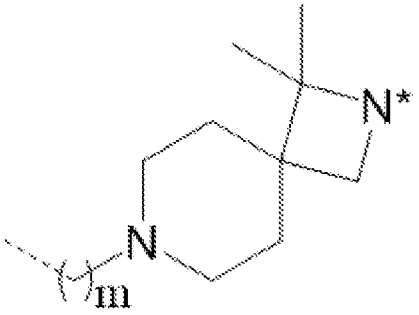
,


F
N*
N
m

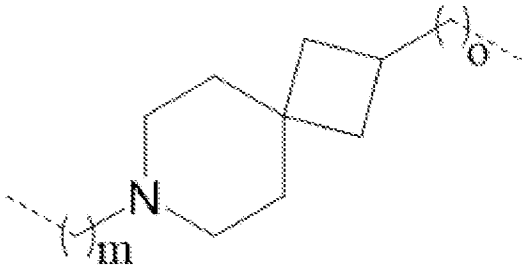
,


N
o
N
m

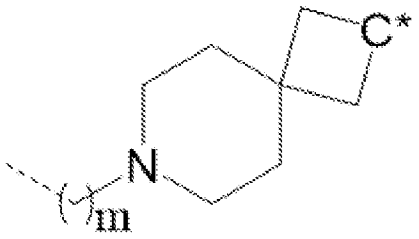
,


N*
N
m

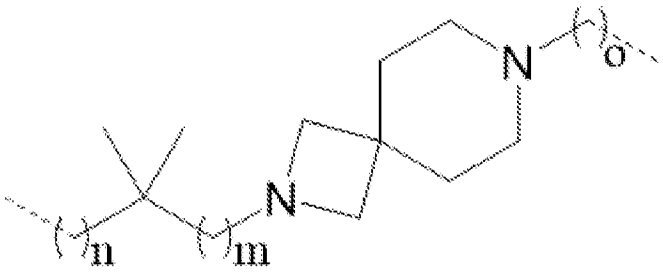
,


o
N
m

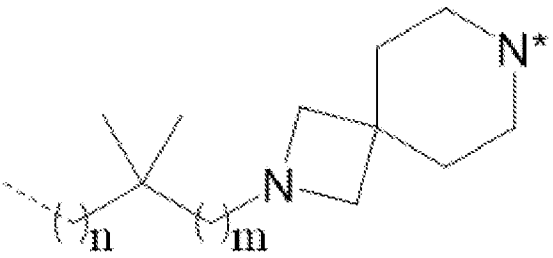
,


C*
N
m

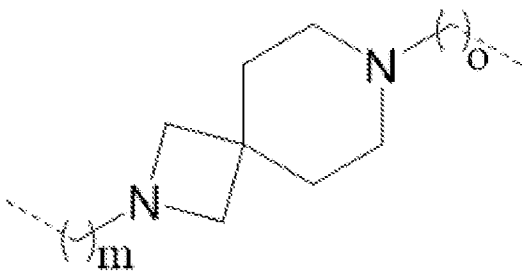
,


N
o
N
n
m

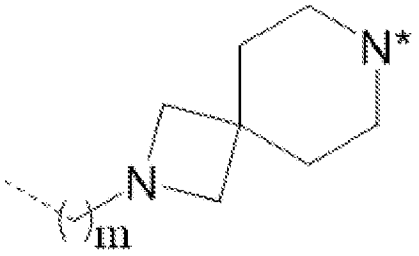
,


N*
N
n
m

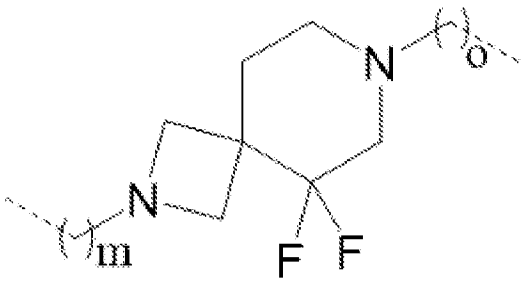
,


N
o
N
m

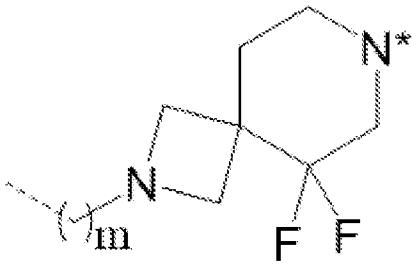
,


N*
N
m

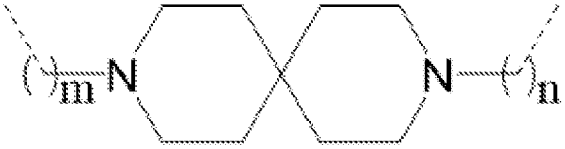
,


N
o
N
m
F
F

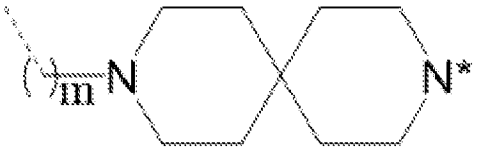
,


N*
N
m
F
F

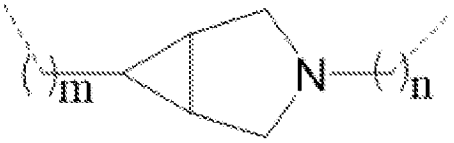
,


m
N
N
n

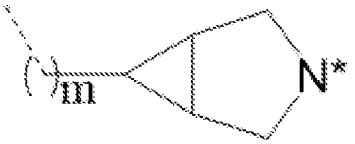
,


m
N
N*

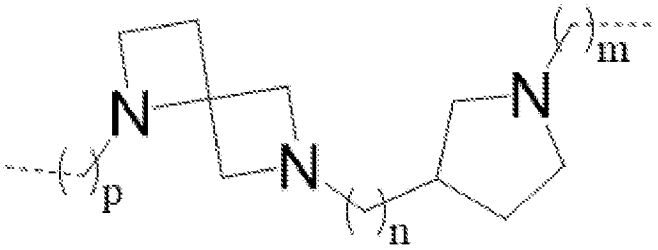
,


m
N
n

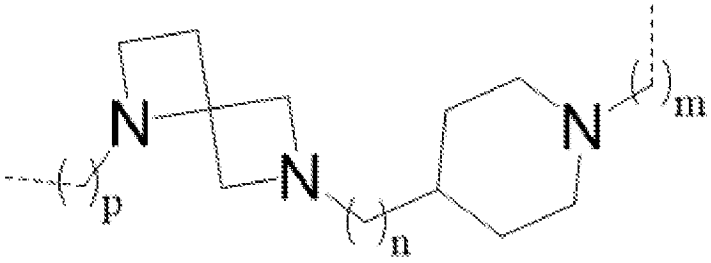
,


m
N*

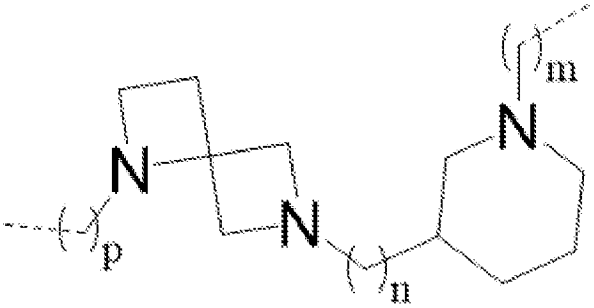
,


m
N
N
N
p
n

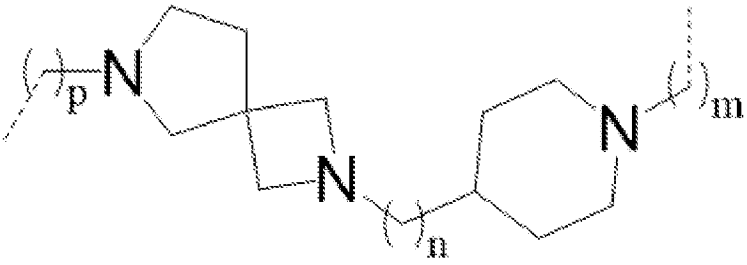
,


m
N
N
N
p
n

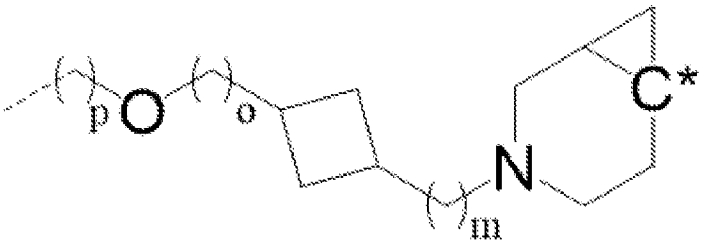
,


m
N
N
N
p
n

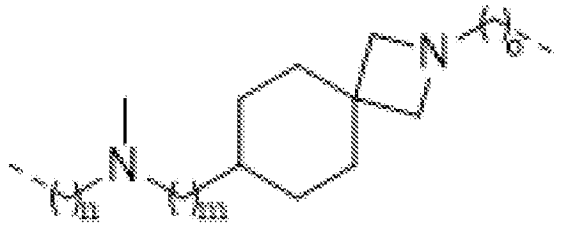
,


m
N
N
N
p
n

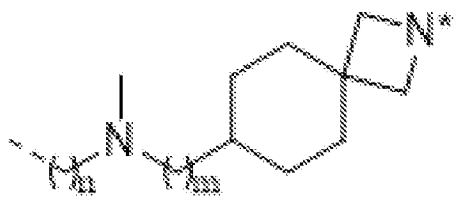
,


C*
O
N
p
o
m

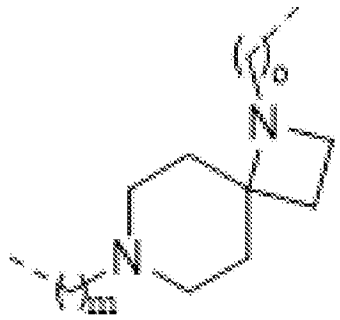
,


N
N

,


N*
N

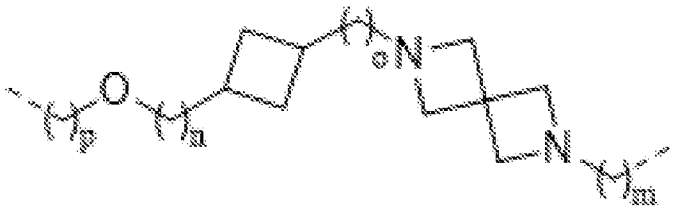
,



,



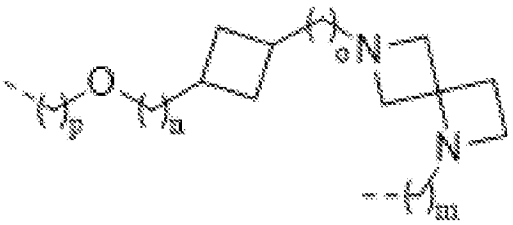
,



,



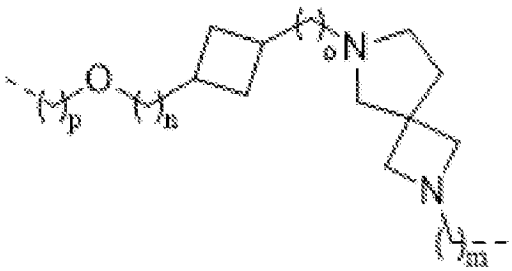
,



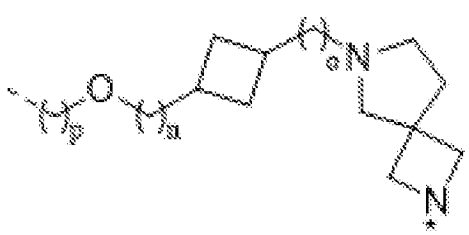
,



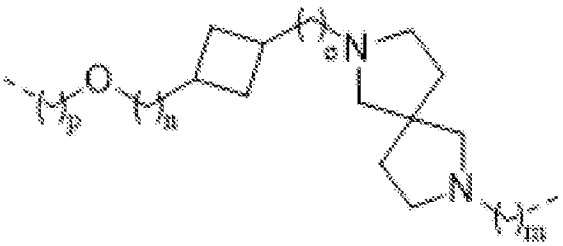
,



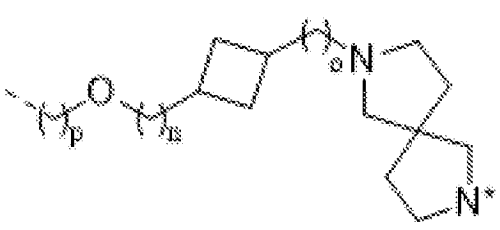
,



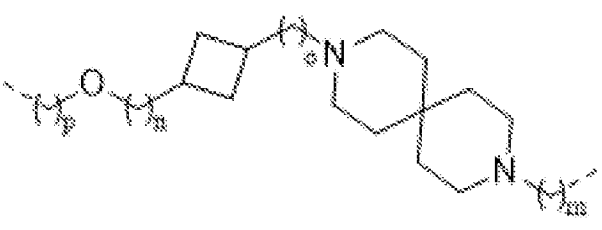
,



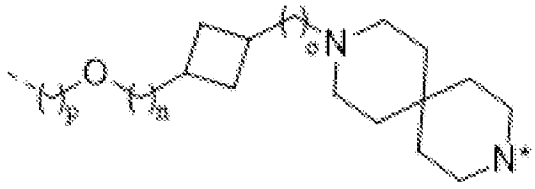
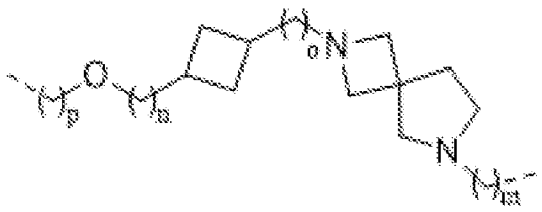
,

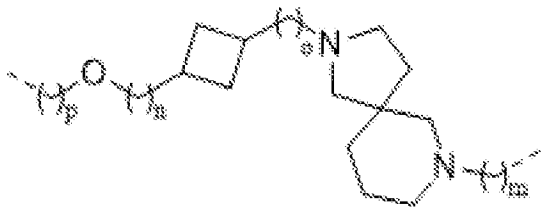
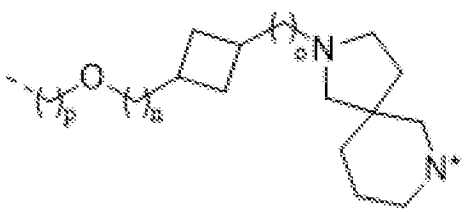
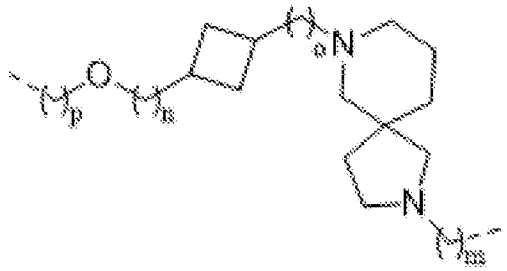
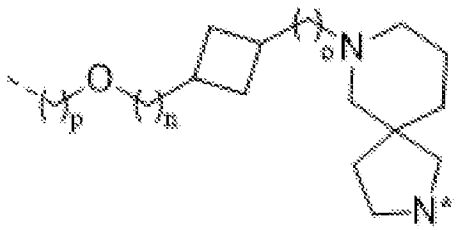


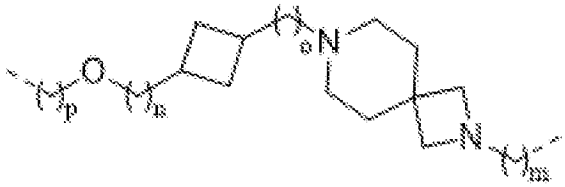
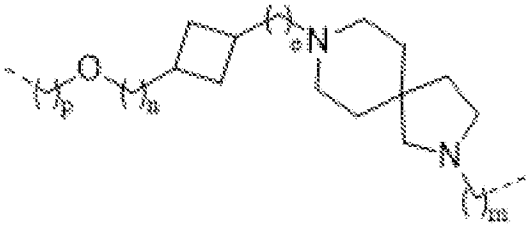
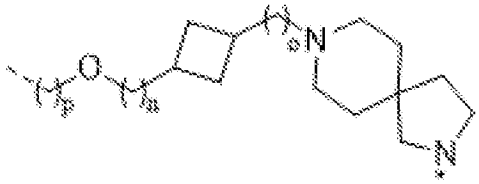
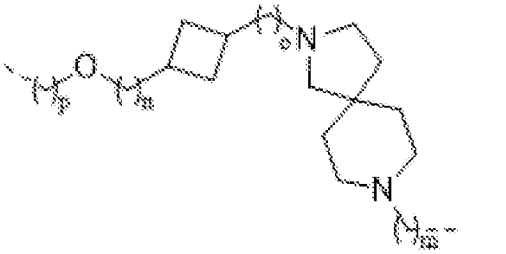
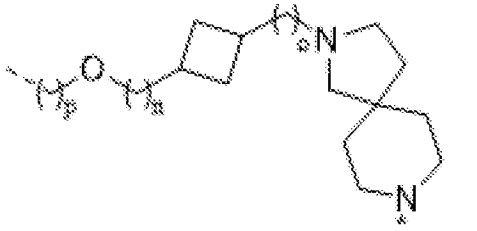
,



,


,

,

,

,

,

,

,

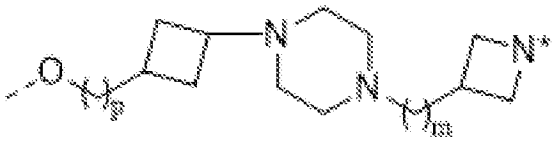
,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

и

,

где

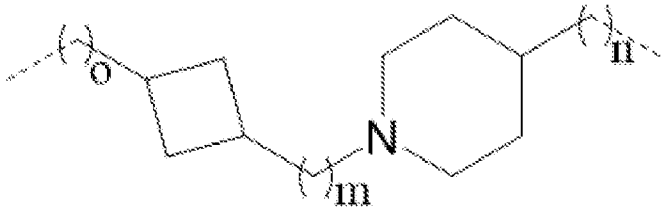
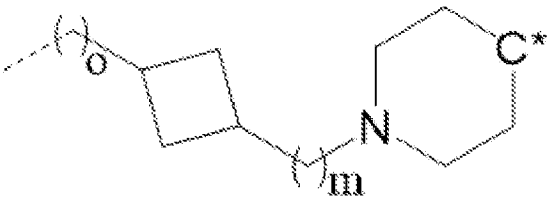
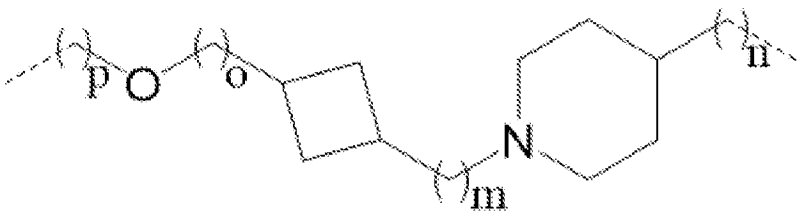
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

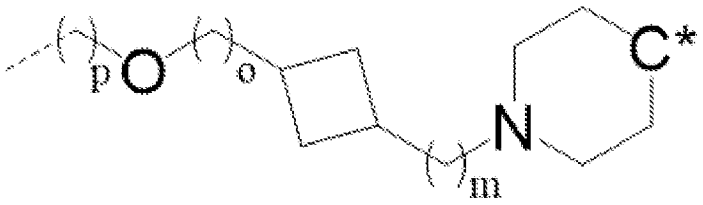
* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

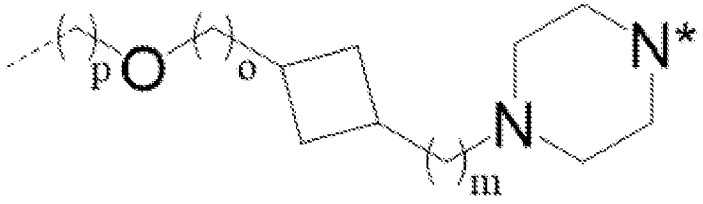
каждый из m, n и o независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

[00121] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, химическая линкерная группа представляет собой

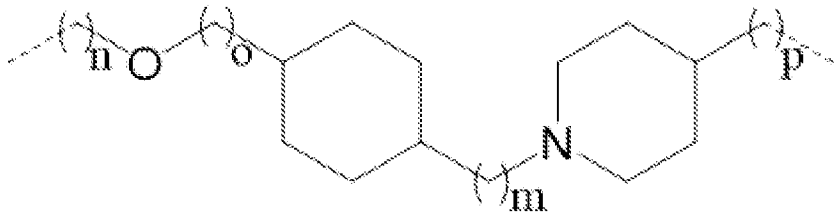

,

,

,



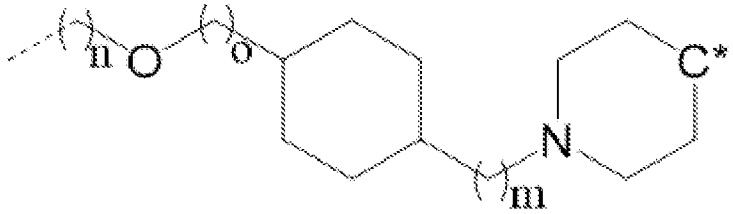
,



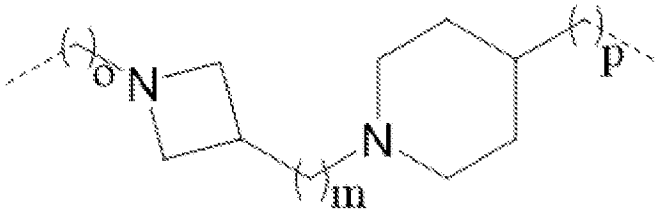
,



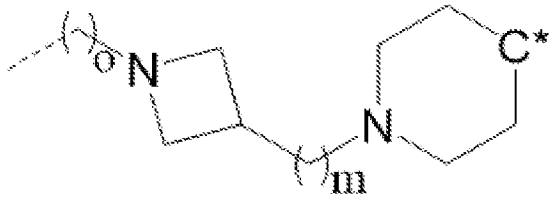
,



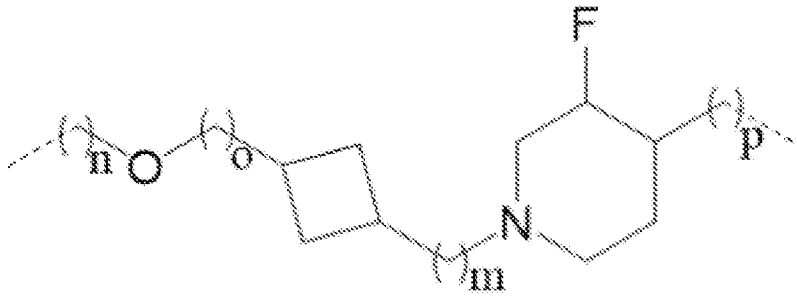
,



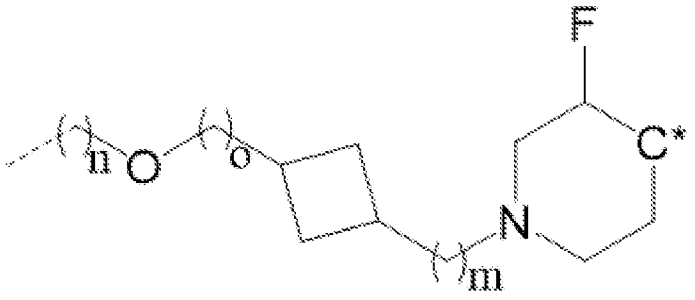
,



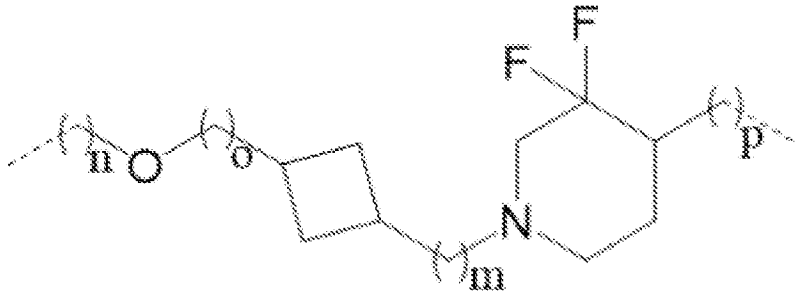
,



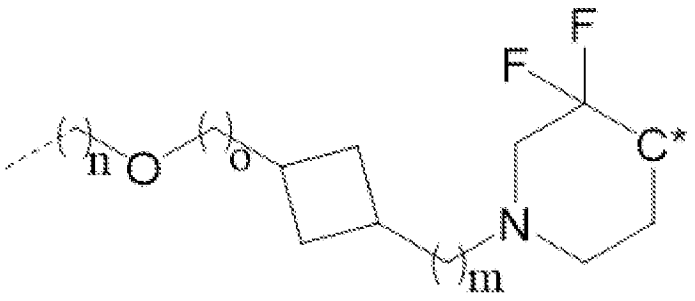
,



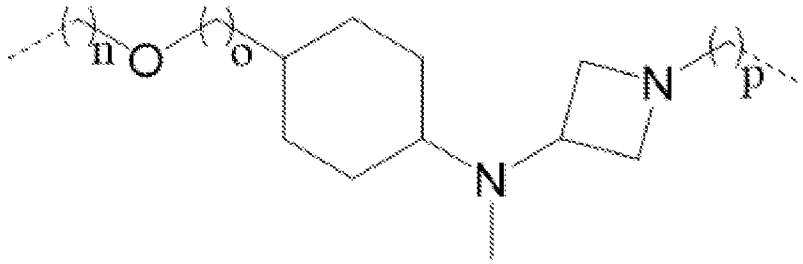
,



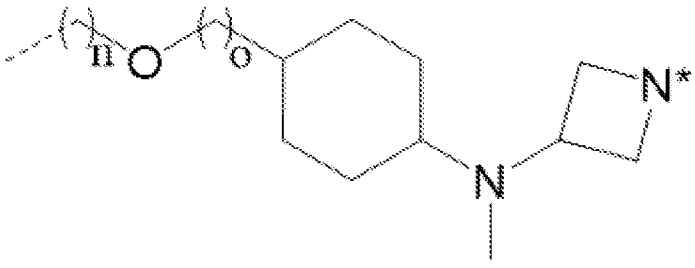
,



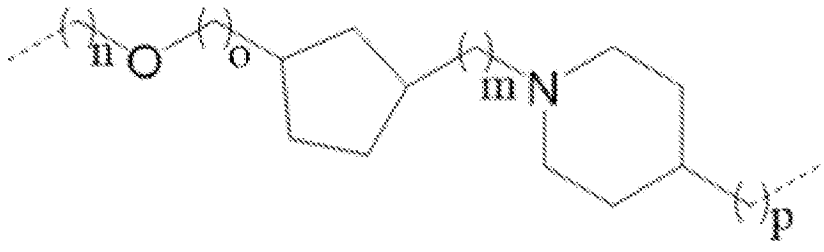
,



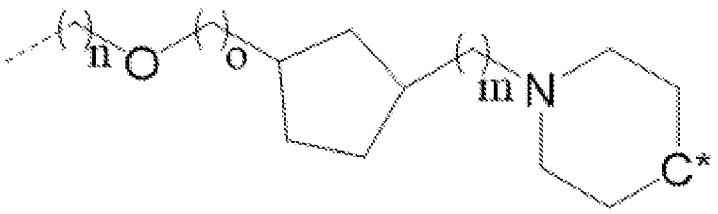
,

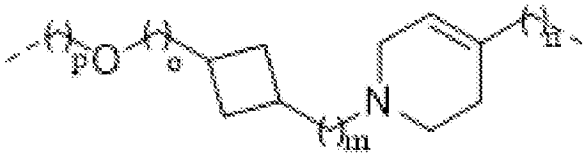
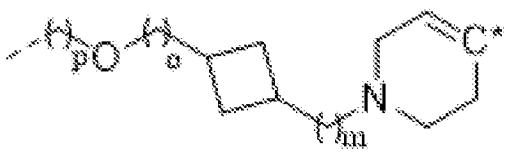


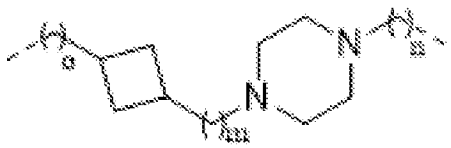
,



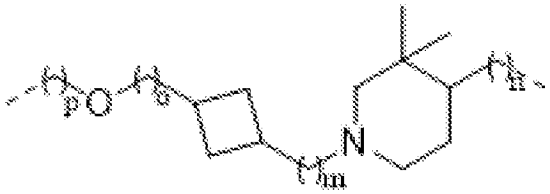
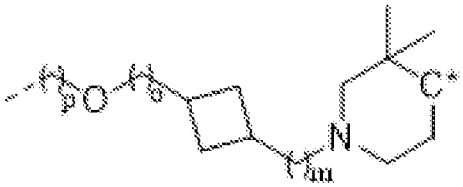
,

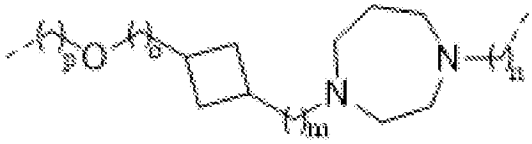

,


,

,

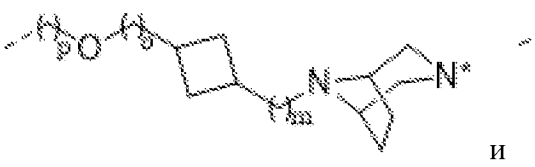

,

,


,

,


,

,


и

,

где

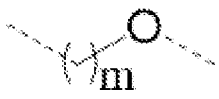
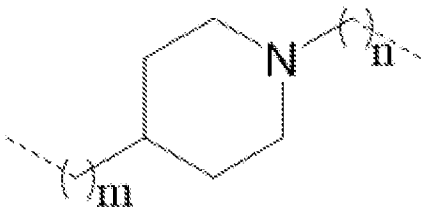
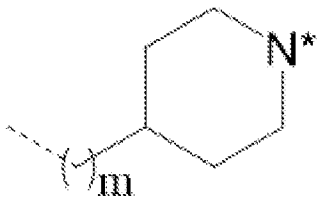
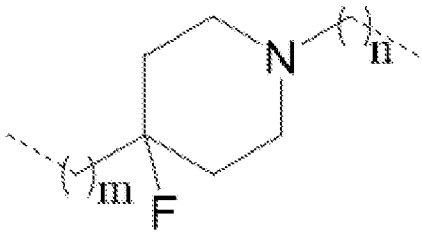
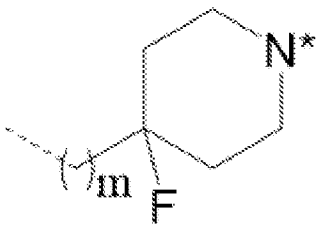
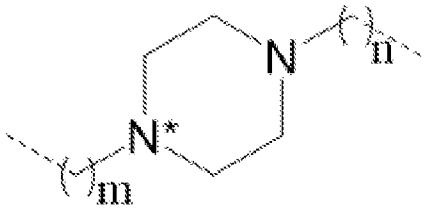
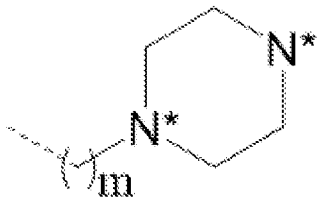
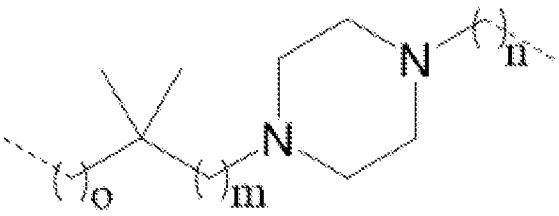
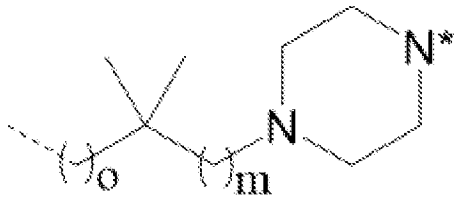
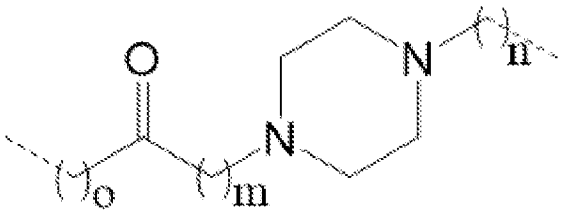
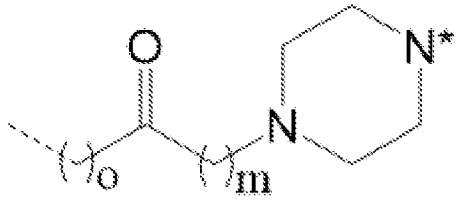
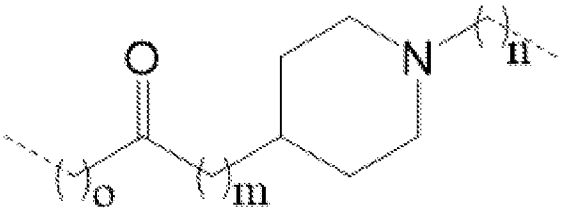
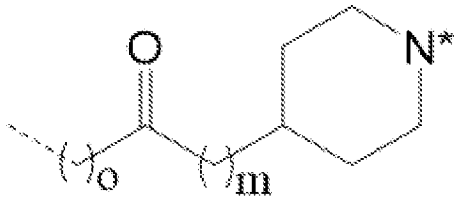
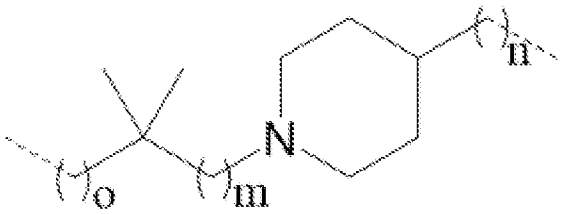
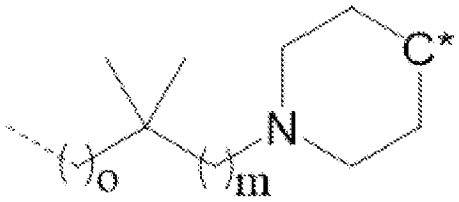
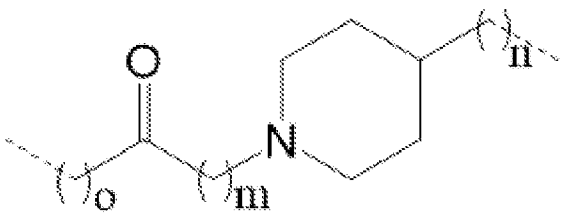
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

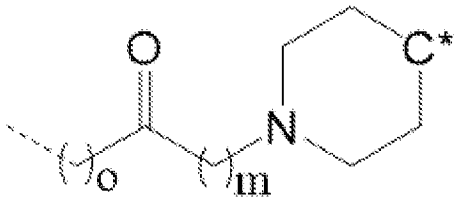
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

[00122] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из

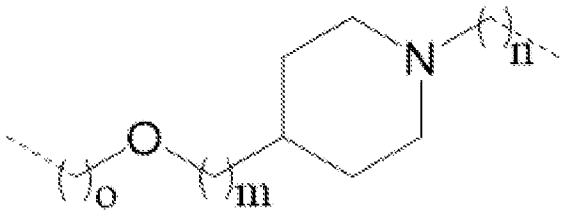

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

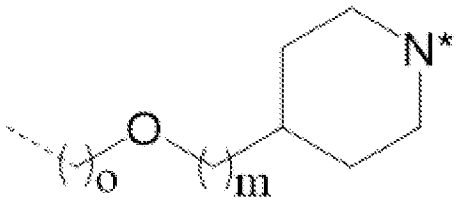
,


O
C*
N
o
m

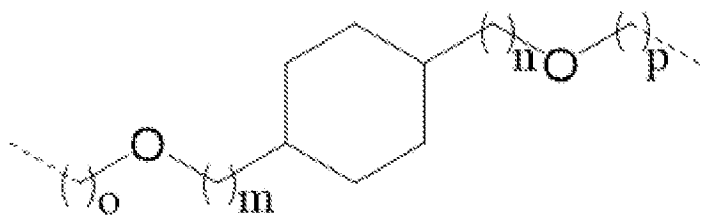
,


N
n
O
o
m

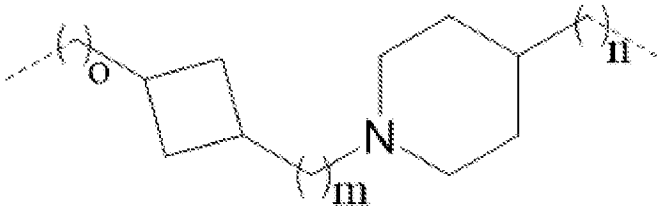
,


N*
O
o
m

,


n
O
p
O
o
m

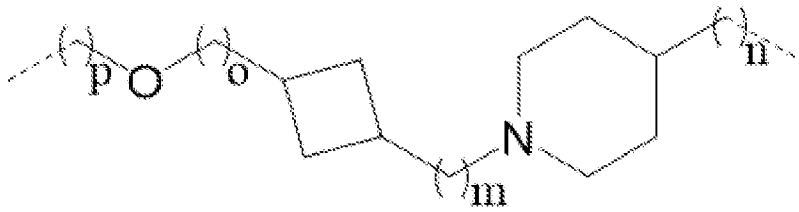
,


o
n
N
m

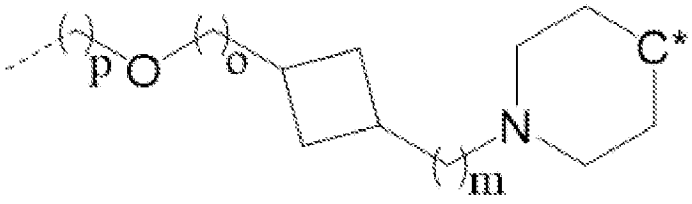
,


o
C*
N
m

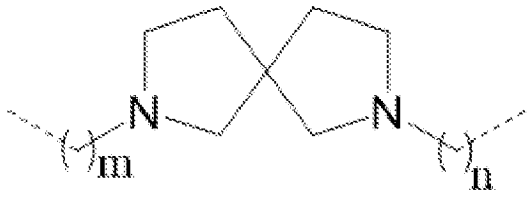
,


p
O
o
n
N
m

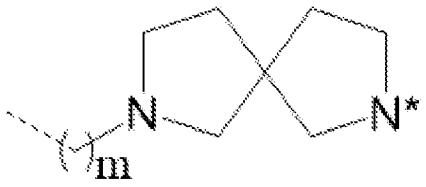
,


p
O
o
C*
N
m

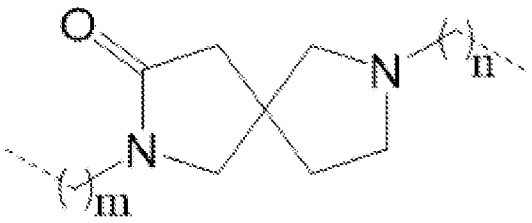
,


N
N
m
n

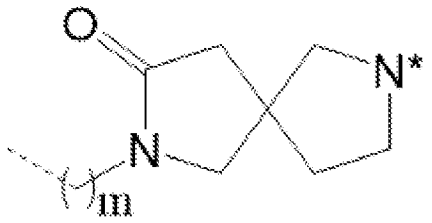
,


N
N*
m

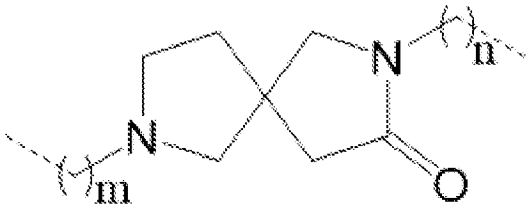
,


O
N
n
N
m

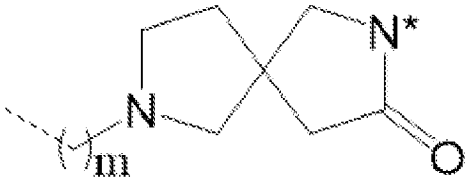
,


O
N*
N
m

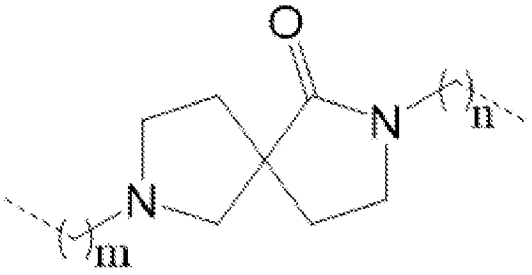
,


N
n
N
m
O

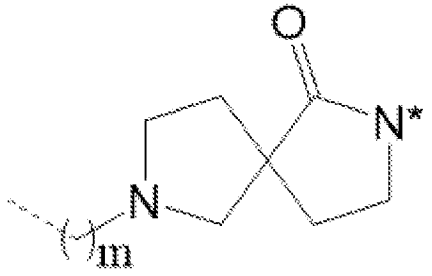
,


N*
N
m
O

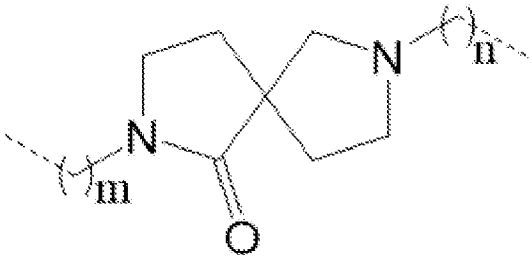
,


O
N
n
N
m

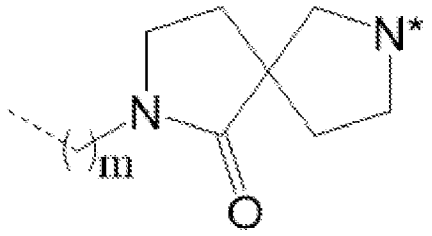
,


O
N*
N
m

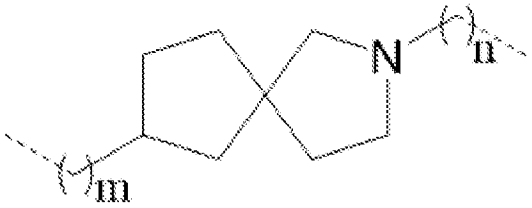
,


N
n
N
m
O

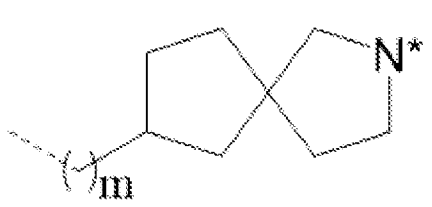
,


N*
N
m
O

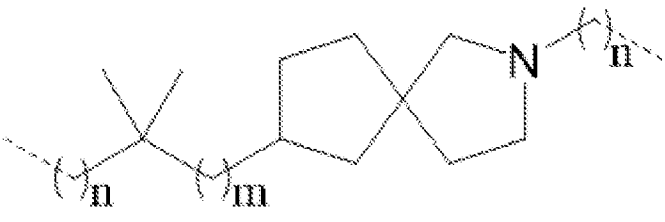
,


N
n
m

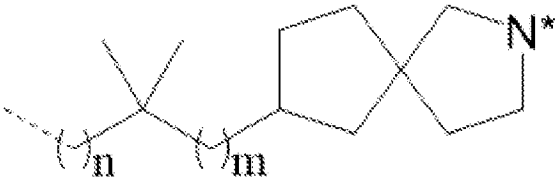
,


N*
m

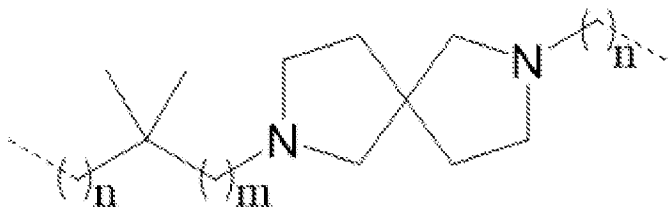
,


N
n
n
m

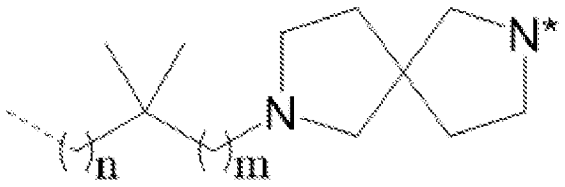
,


N*
n
m

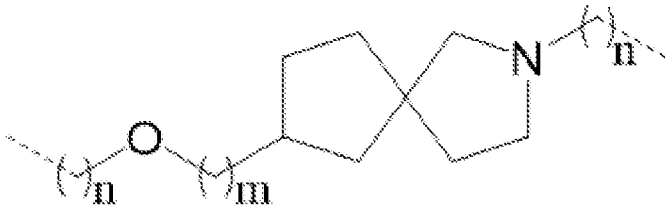
,


N
n
N
m
n

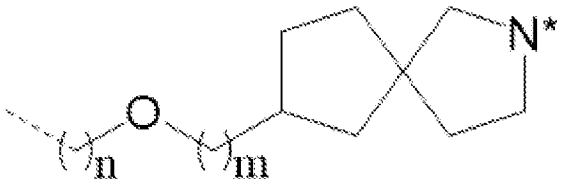
,


N*
N
n
m

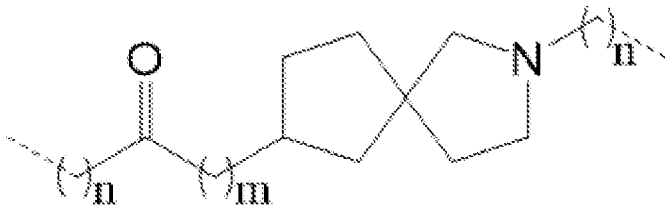
,


N
n
O
n
m

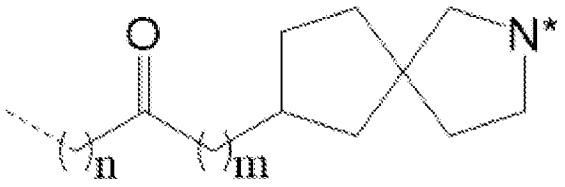
,


N*
O
n
n
m

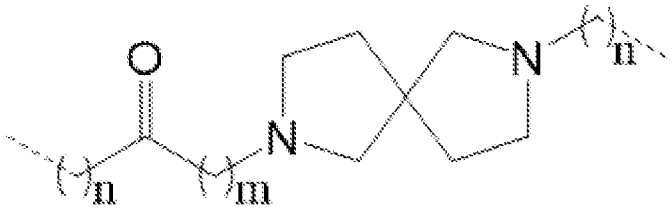
,


O
N
n
n
m

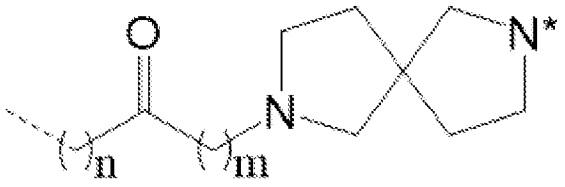
,


O
N*
n
n
m

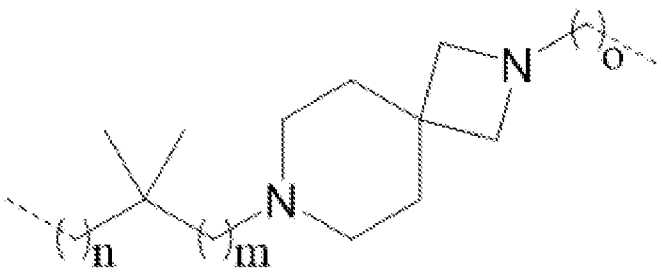
,


O
N
n
N
n
m

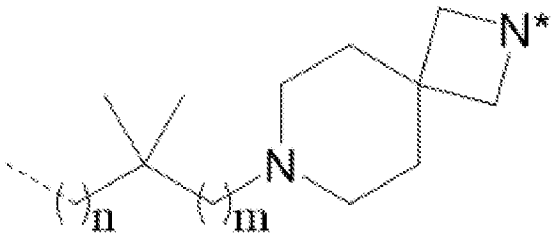
,


O
N*
n
N
n
m

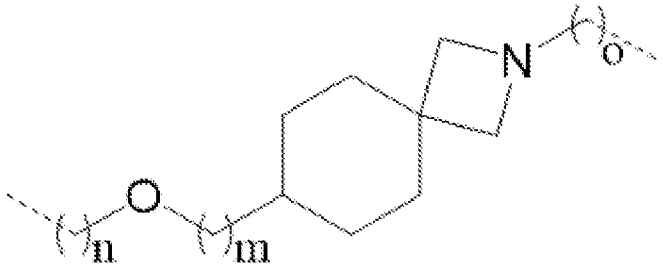
,



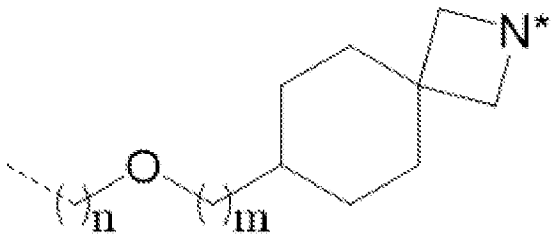
,



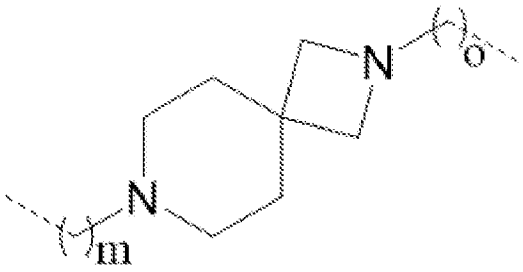
,



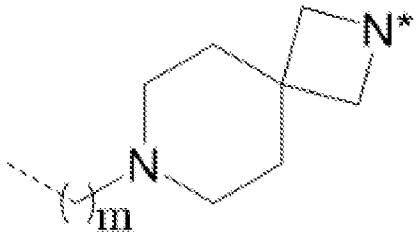
,



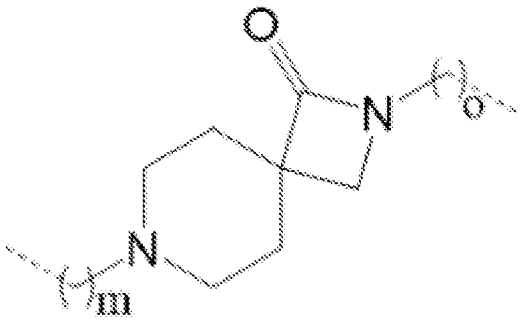
,



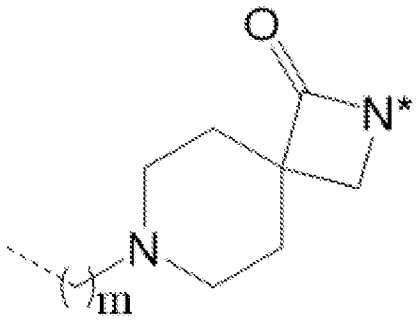
,



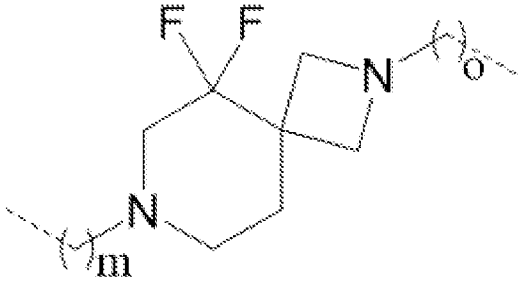
,



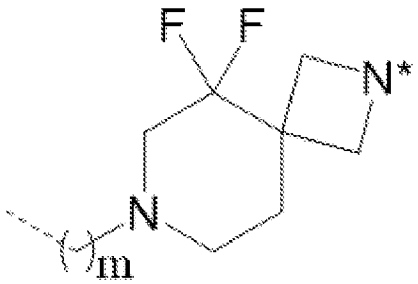
,



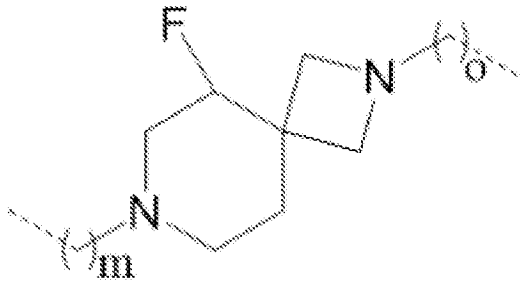
,



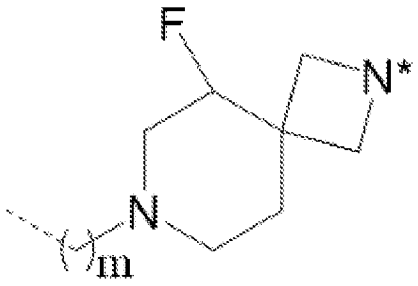
,


F
F
N*
N
m

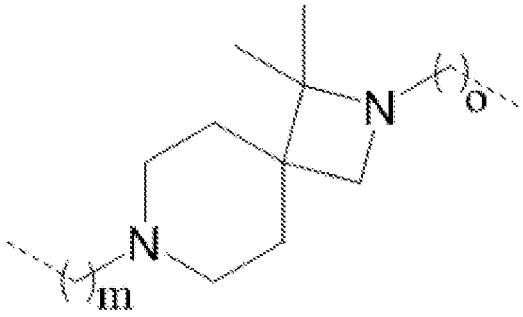
,


F
N
o
N
m

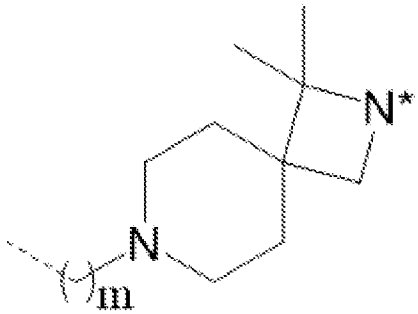
,


F
N*
N
m

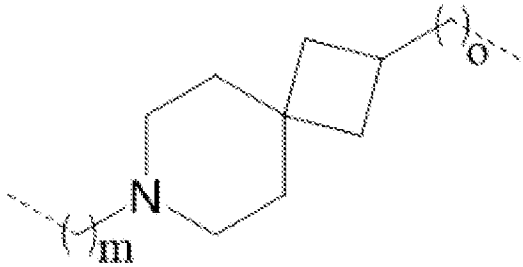
,


N
o
N
m

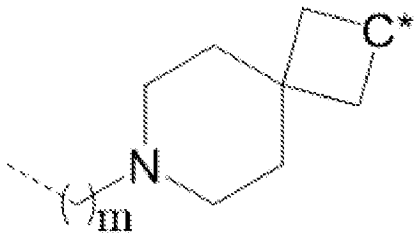
,


N*
N
m

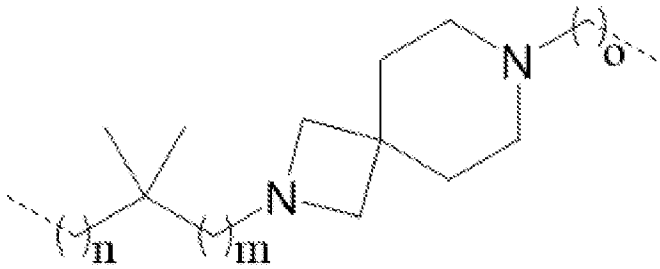
,


o
N
m

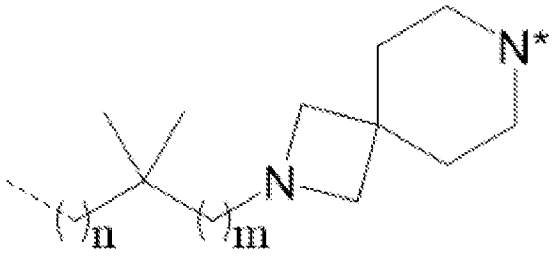
,


C*
N
m

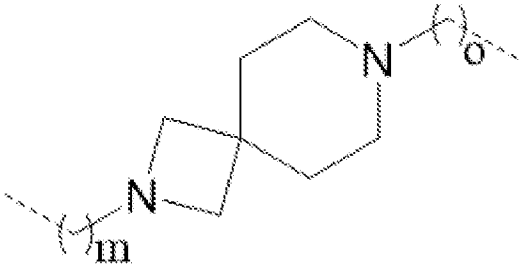
,


N
o
N
n
m

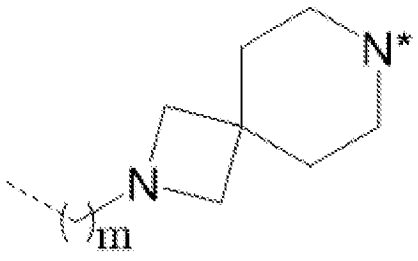
,


N*
N
n
m

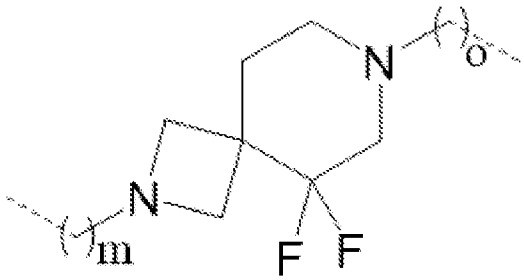
,


N
o
N
m

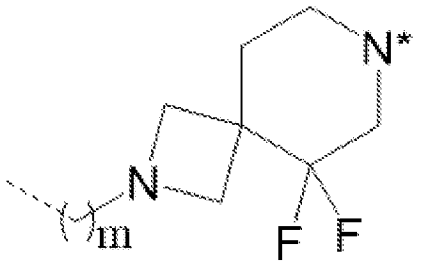
,


N*
N
m

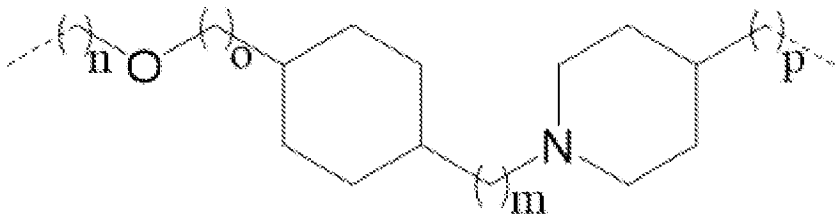
,


N
o
N
m
F
F

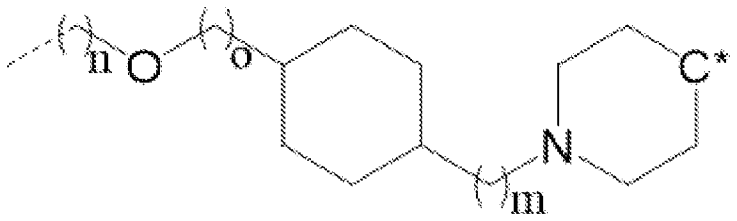
,



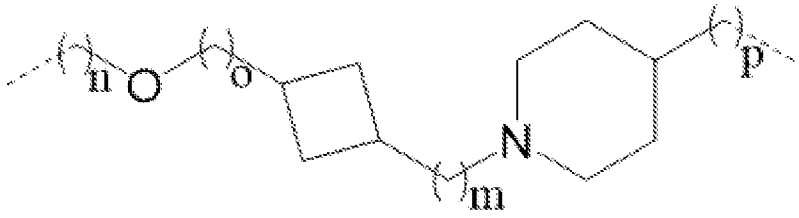
,



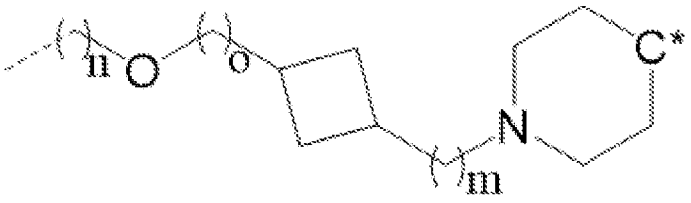
,



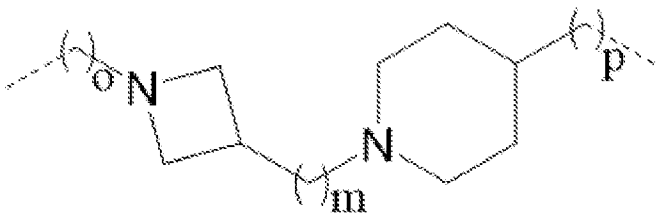
,



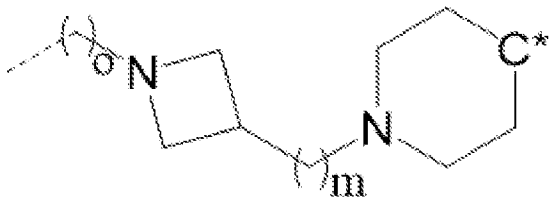
,



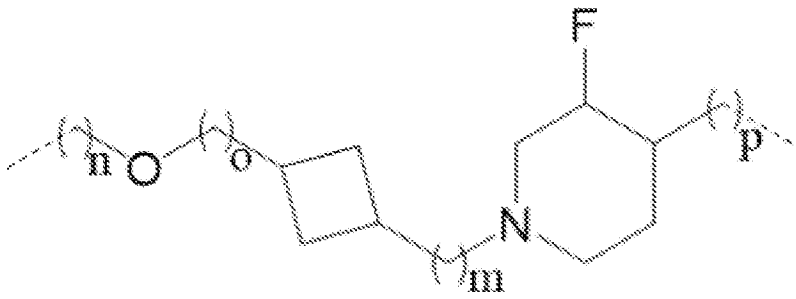
,



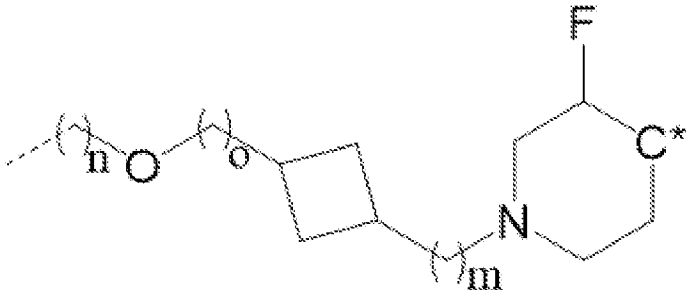
,



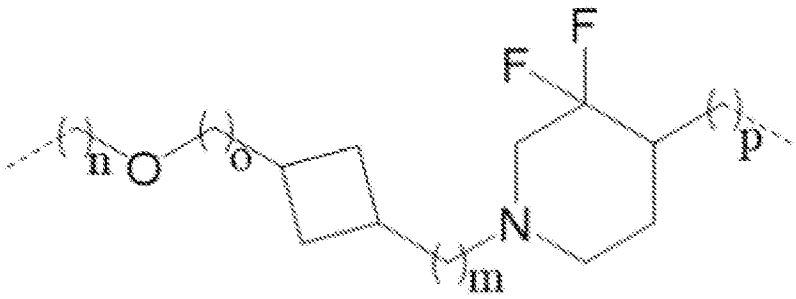
,


F
n
O
o
p
N
m

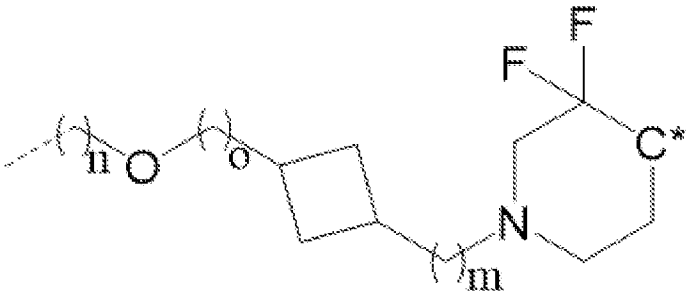
,


F
n
O
o
C*
N
m

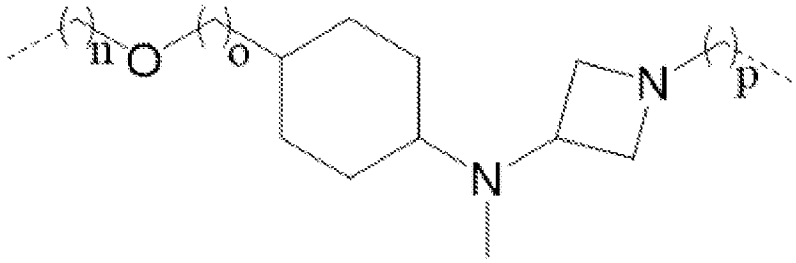
,


F
F
n
O
o
p
N
m

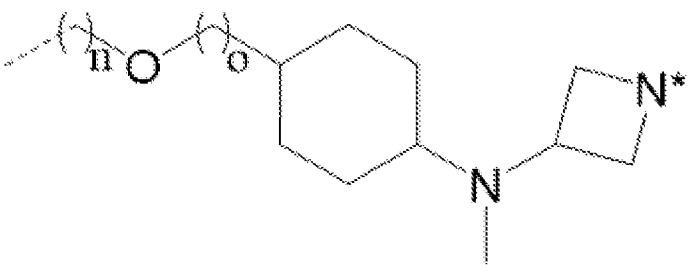
,


F
F
n
O
o
C*
N
m

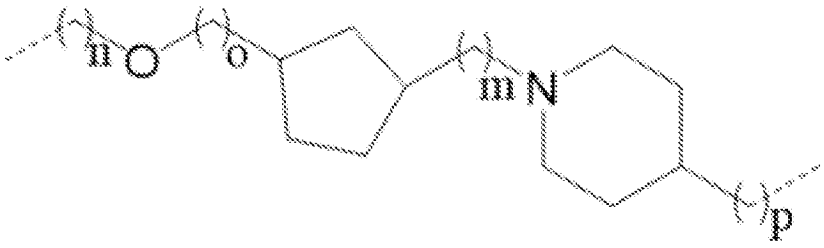
,


n
O
o
N
p
N

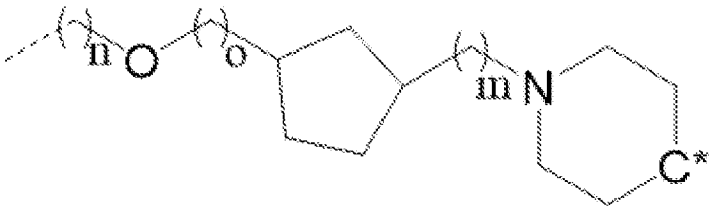
,


n
O
o
N*
N

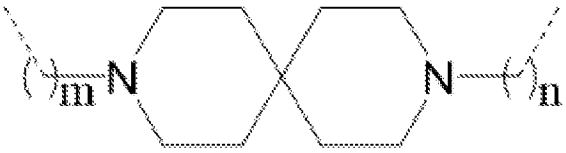
,


n
O
o
m
N
p

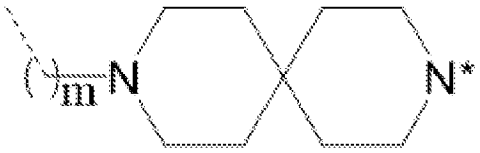
,


n
O
o
m
N
C*

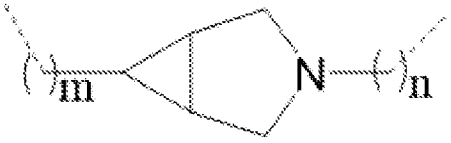
,


m
N
N
n

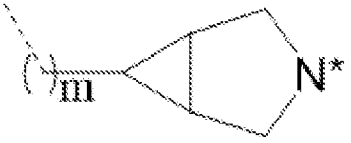
,


m
N
N*

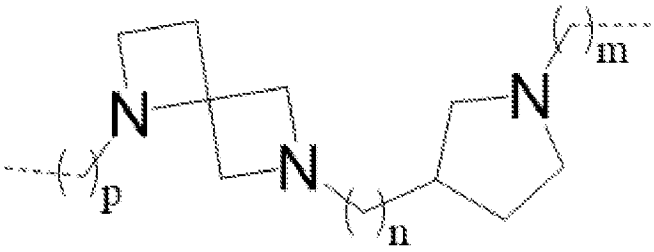
,


m
N
n

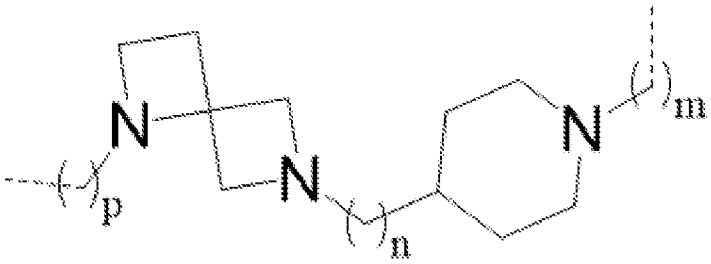
,


m
N*

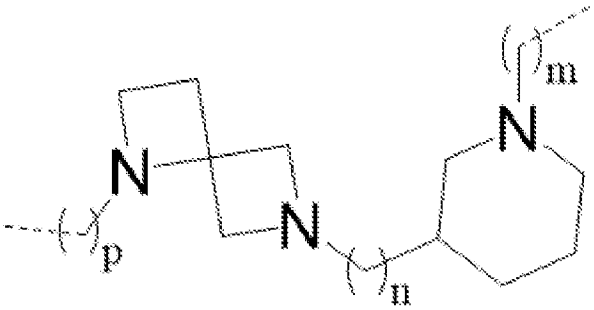
,


m
N
N
p
N
n

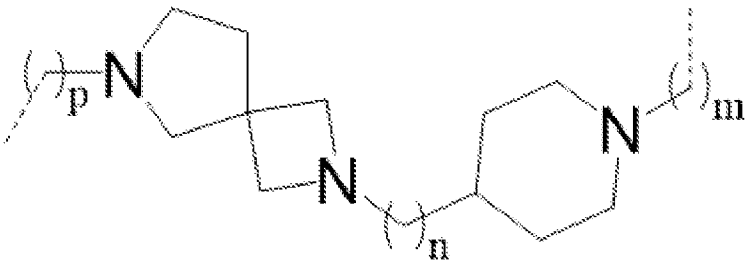
,


N
N
p
N
m
n

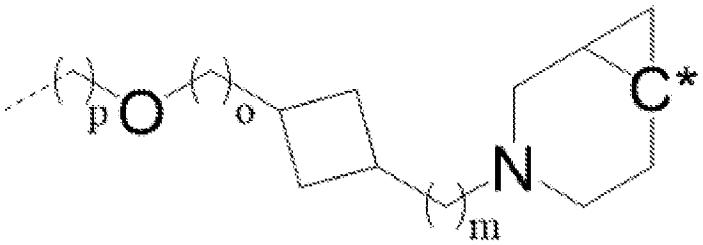
,


m
N
N
p
N
n

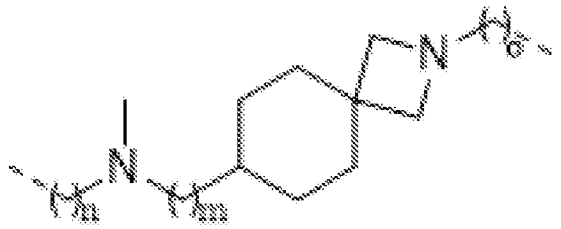
,



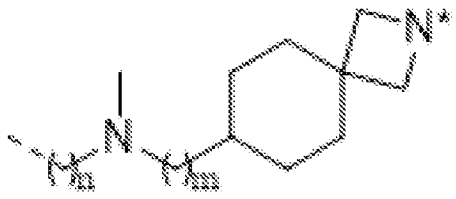
,



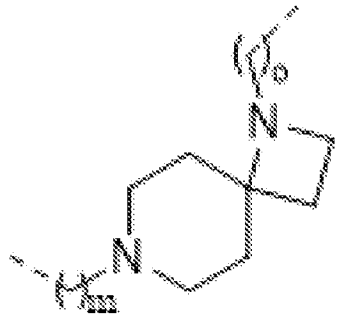
,



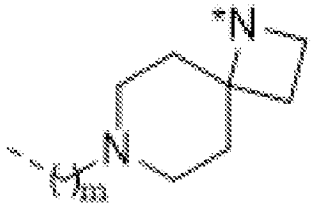
,



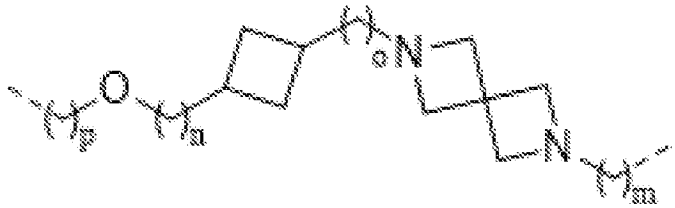
,



,



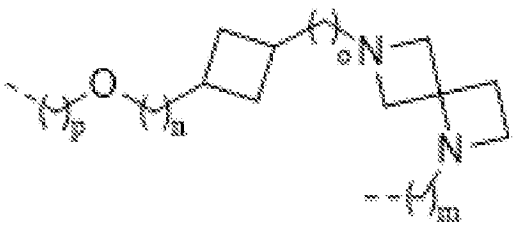
,



,



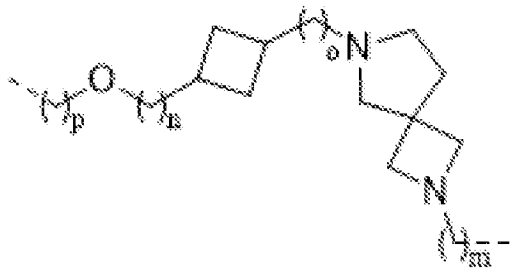
,



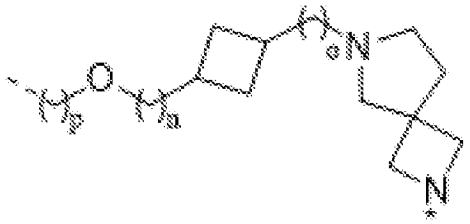
,



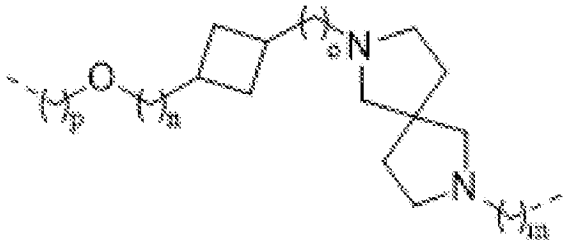
,



,



,



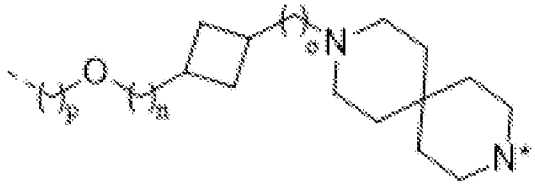
,



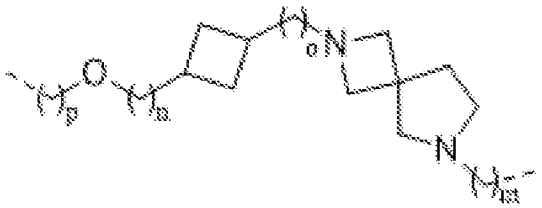
,



,



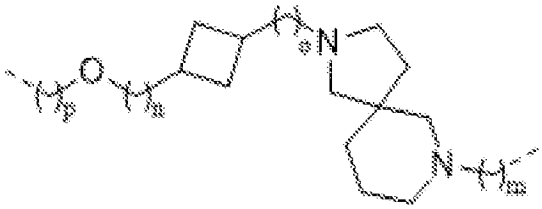
,



,



,



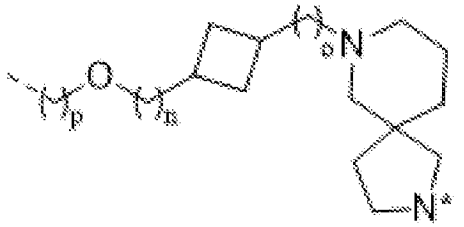
,



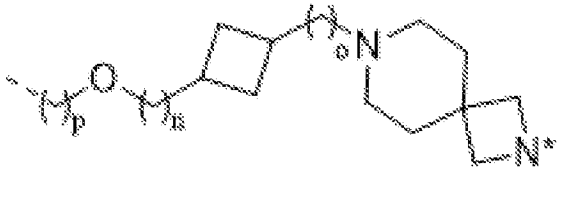
,



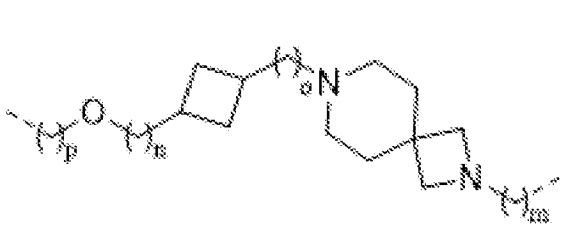
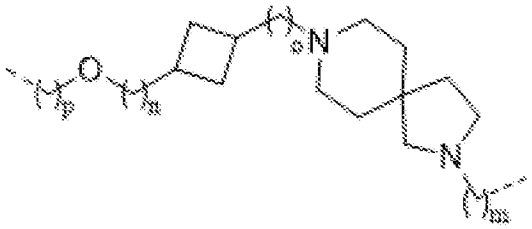
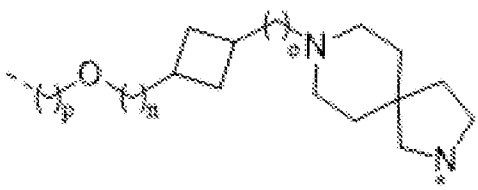
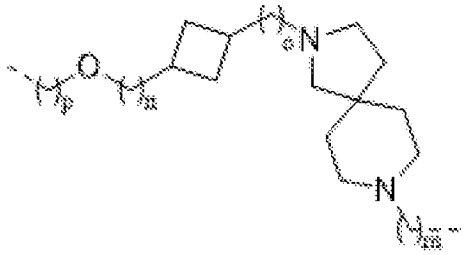
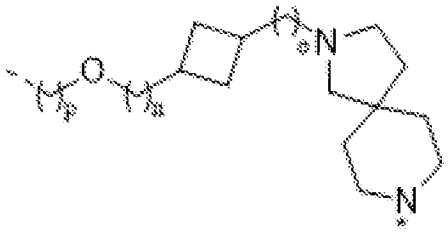
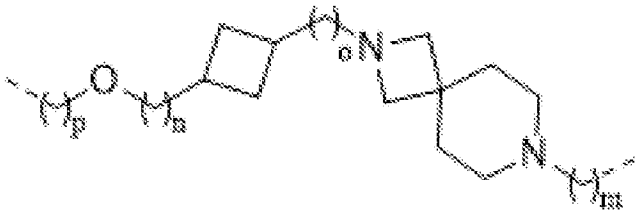
,

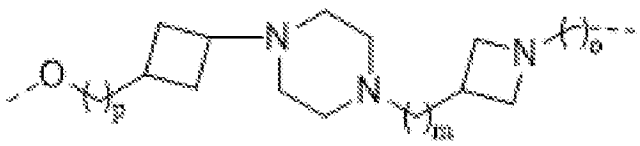
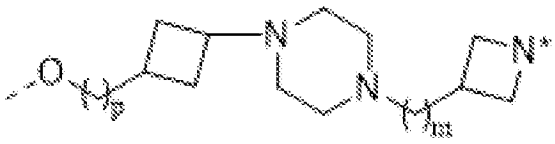


,



,


,

,

,

,

,

,

,

или

,

где

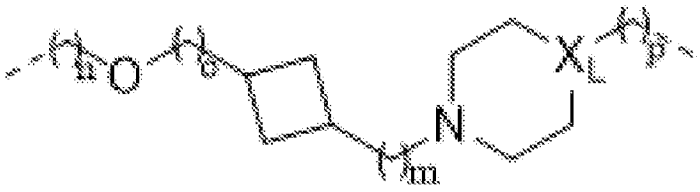
приведенные выше линкеры (L), которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

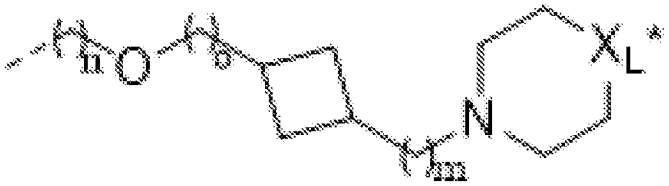
* обозначает атом (например, азот, углерод или кислород), который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM;

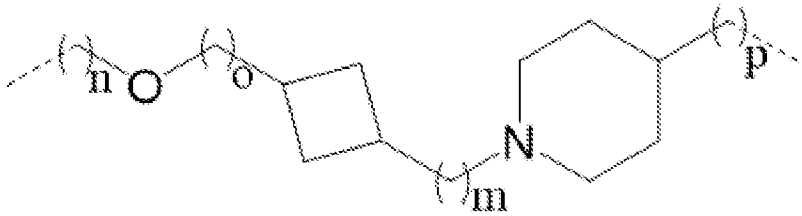
 обозначает точку присоединения к PTM или ULM; и

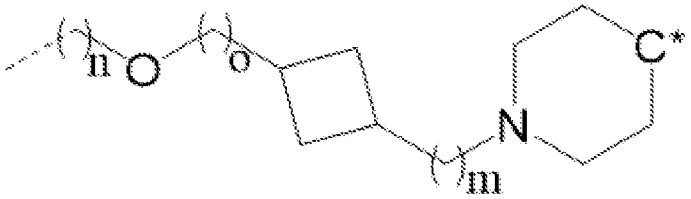
каждый из m, n, o и независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

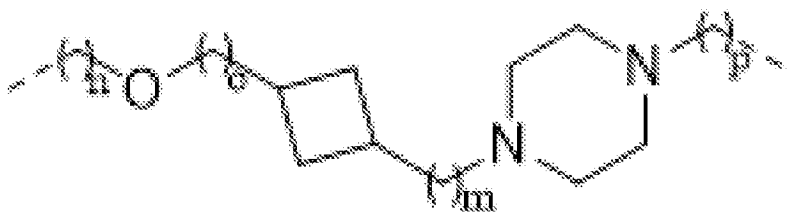
[00123] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер имеет химическую структуру

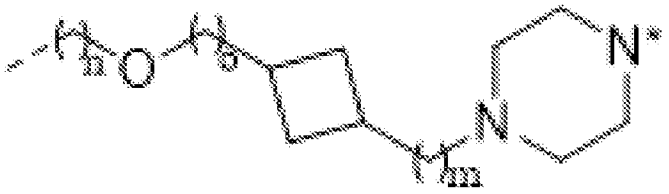

,


,


,


,


,


,

где

X_L представляет собой N или группу CH;

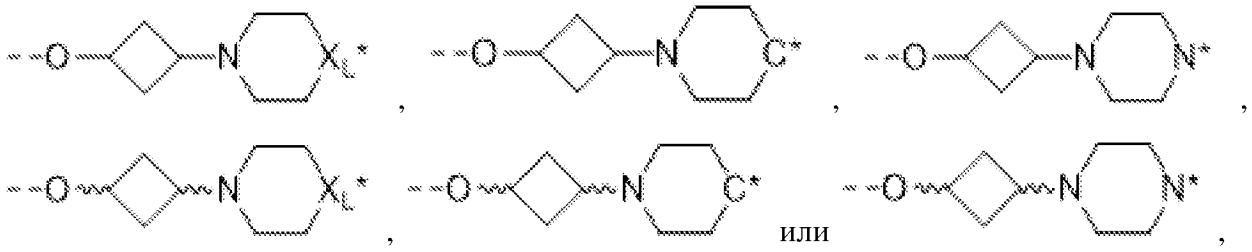
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3);

* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

химический линкер включает 0-4 замещения (предпочтительно 0, 1 или 2 замещения), при этом каждое замещение независимо осуществлено C_{1-3}алкилом (предпочтительно метилом).

[00124] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер имеет химическую структуру



где

X_L представляет собой N или группу CH;

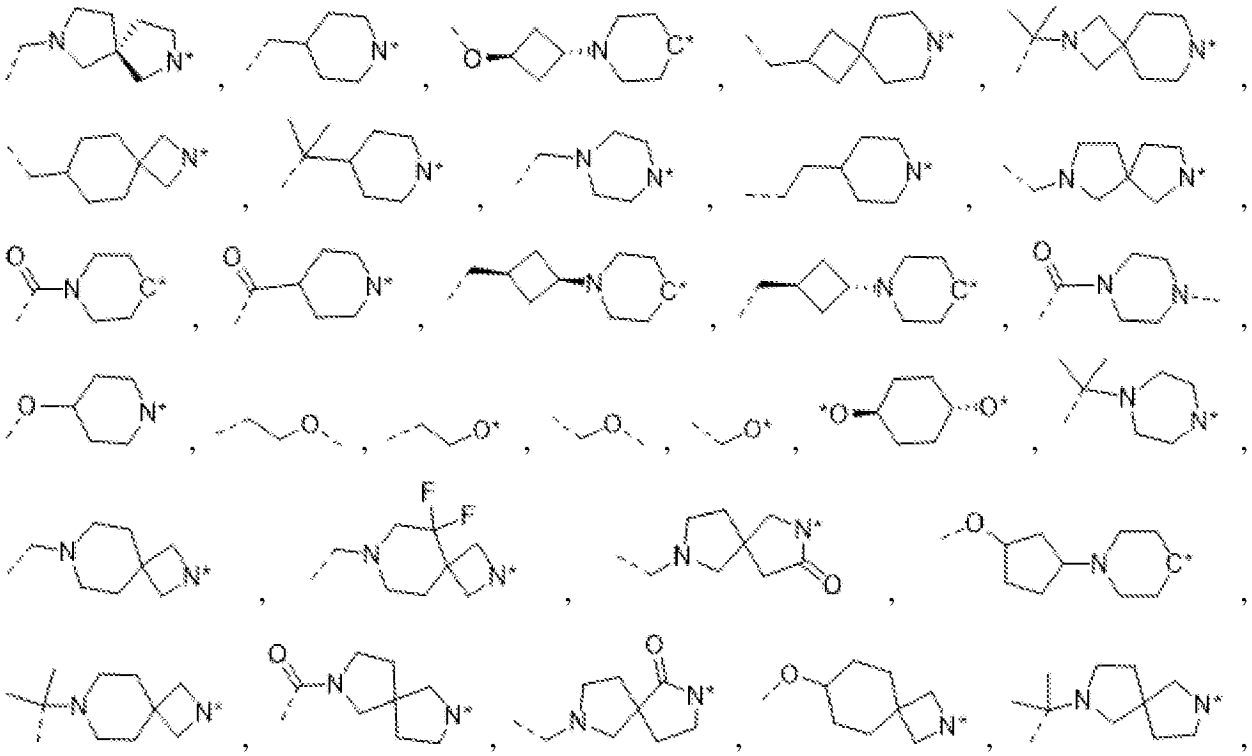
〰 представляет собой стереоспецифическую связь, где одна характеризуется (R)-конфигурацией, и другая характеризуется (S)-конфигурацией;

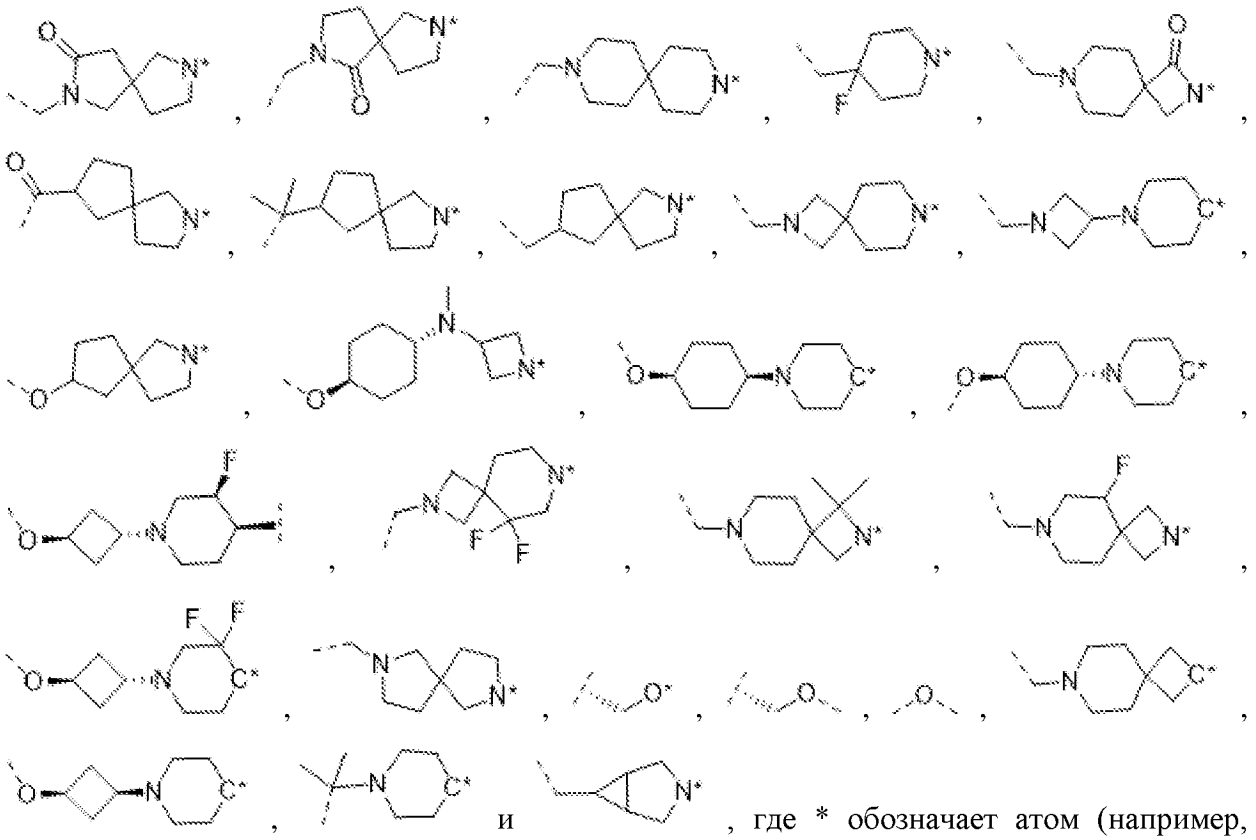
* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

⟋ обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

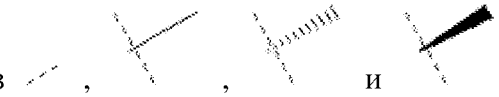
химический линкер включает 0-4 замещения (предпочтительно 0, 1 или 2 замещения), при этом каждое замещение независимо осуществлено C_{1-3}алкилом (предпочтительно метилом).

[00125] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную структурой, выбранной из группы, состоящей из



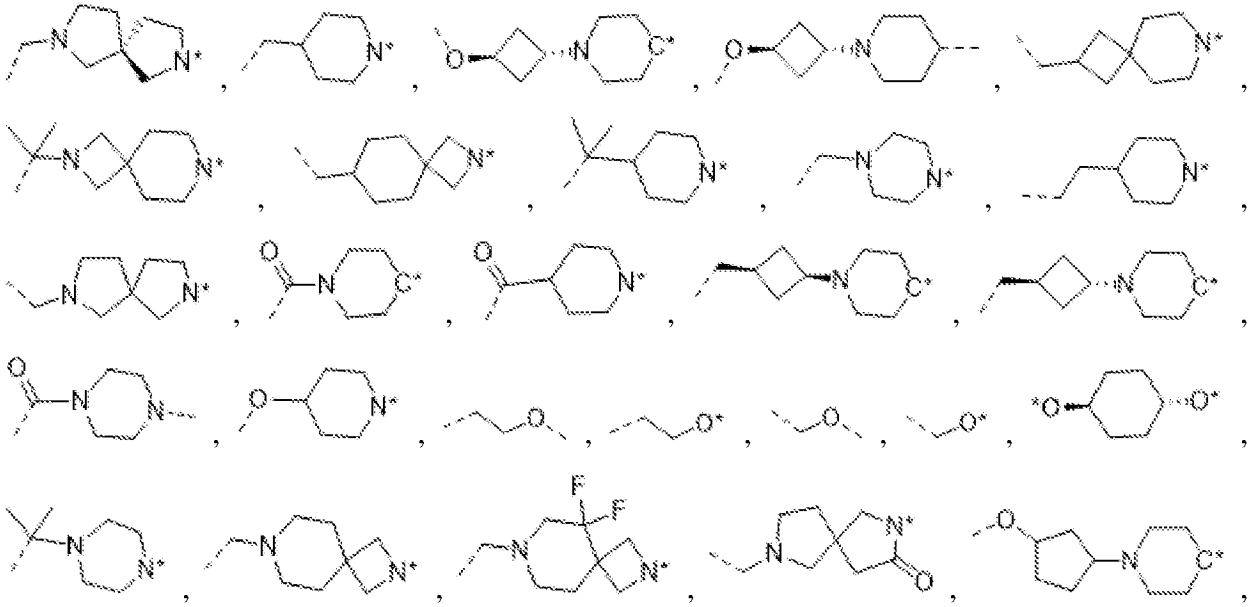


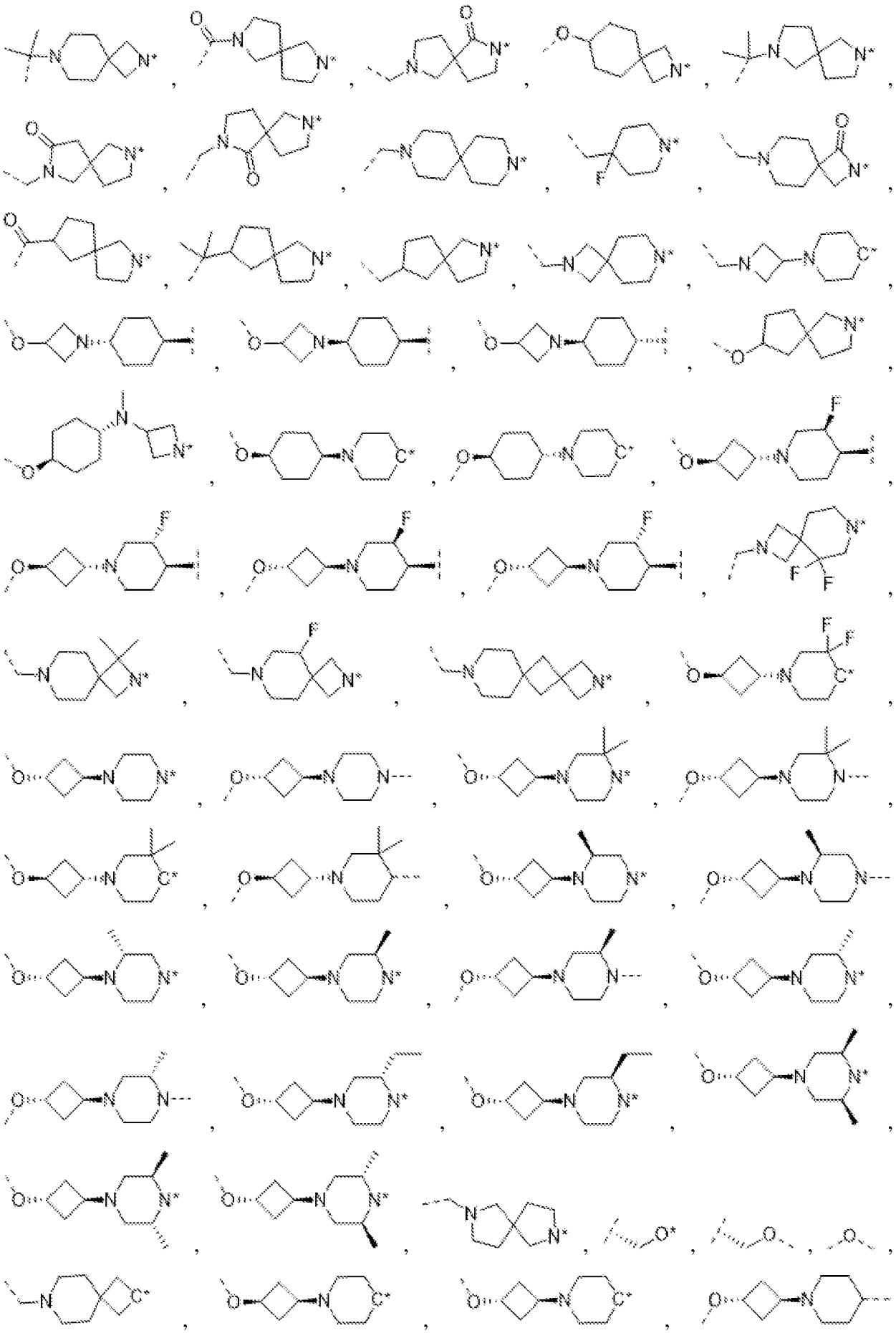
, где * обозначает атом (например, углерод, азот или кислород), который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM, и каждый из

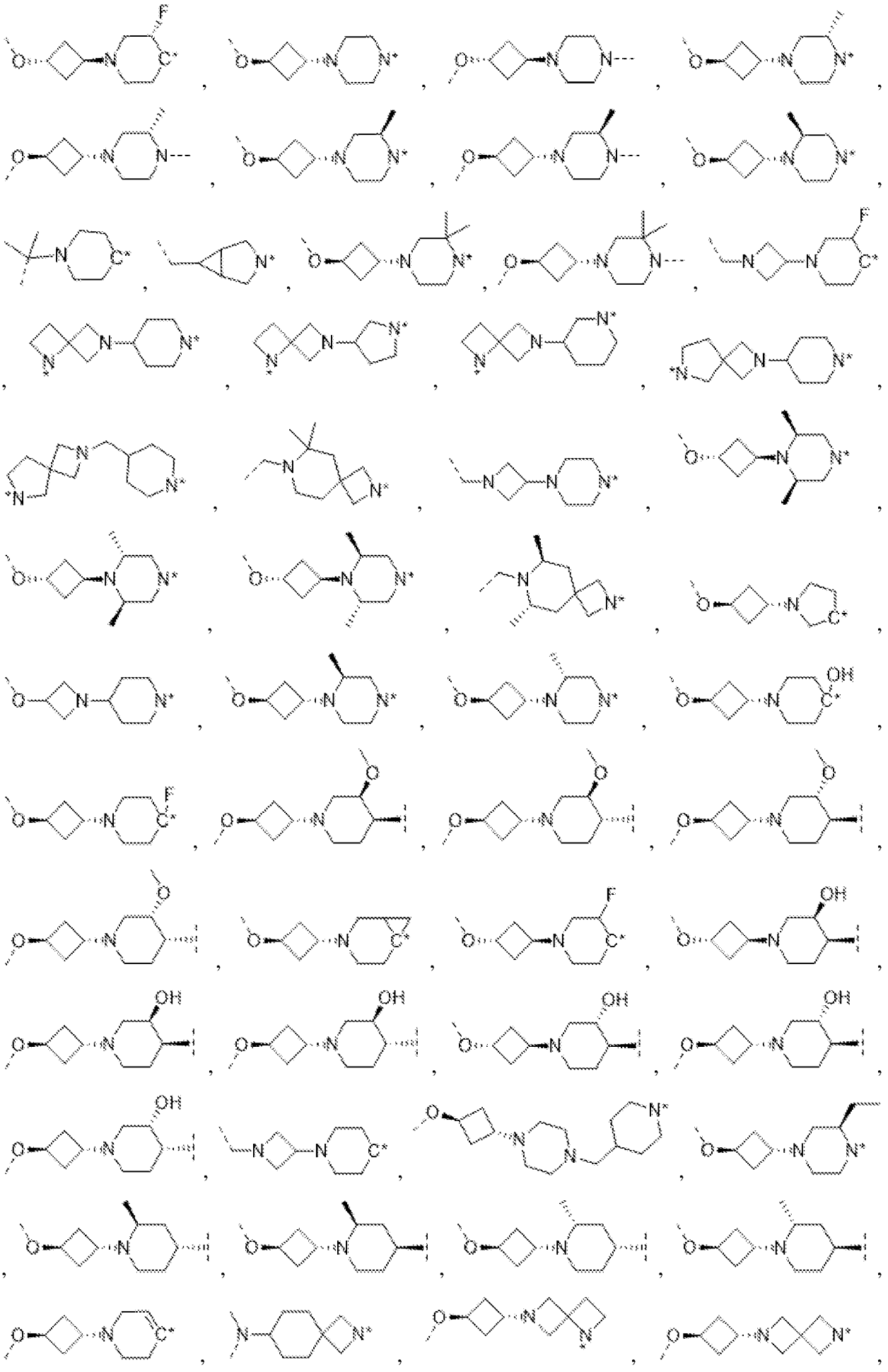


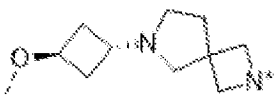
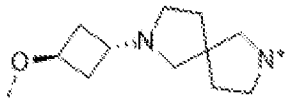
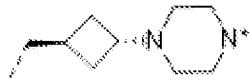
обозначает точку присоединения к ULM или PTM.

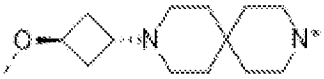
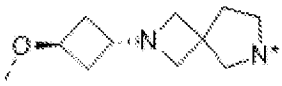
[00126] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную структурой, выбранной из группы, состоящей из

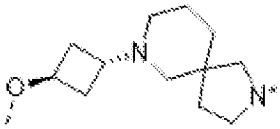
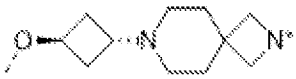
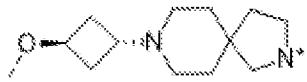


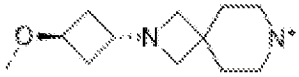
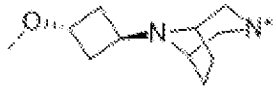
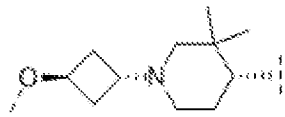


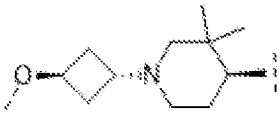
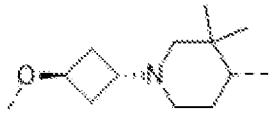
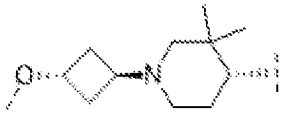
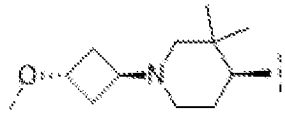


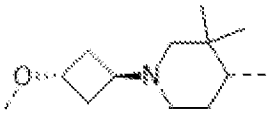
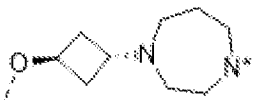
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

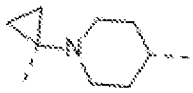
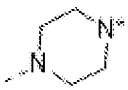
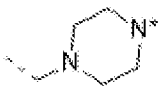
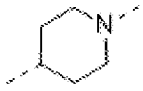
 ,  ,  ,  ,

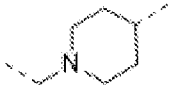
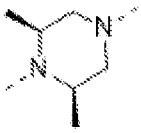
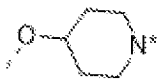
,  ,  ,  ,  ,

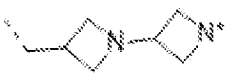
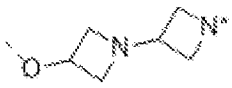
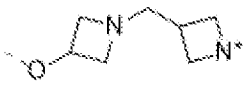
 ,  и  , где * обозначает атом (например, углерод, азот или кислород), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из  ,  ,  ,

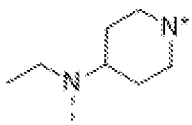
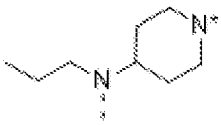
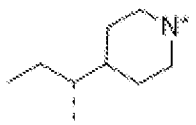
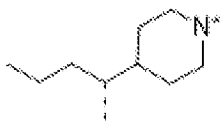
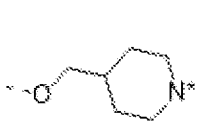
 ,  и  обозначает точку присоединения к CLM или PTM.

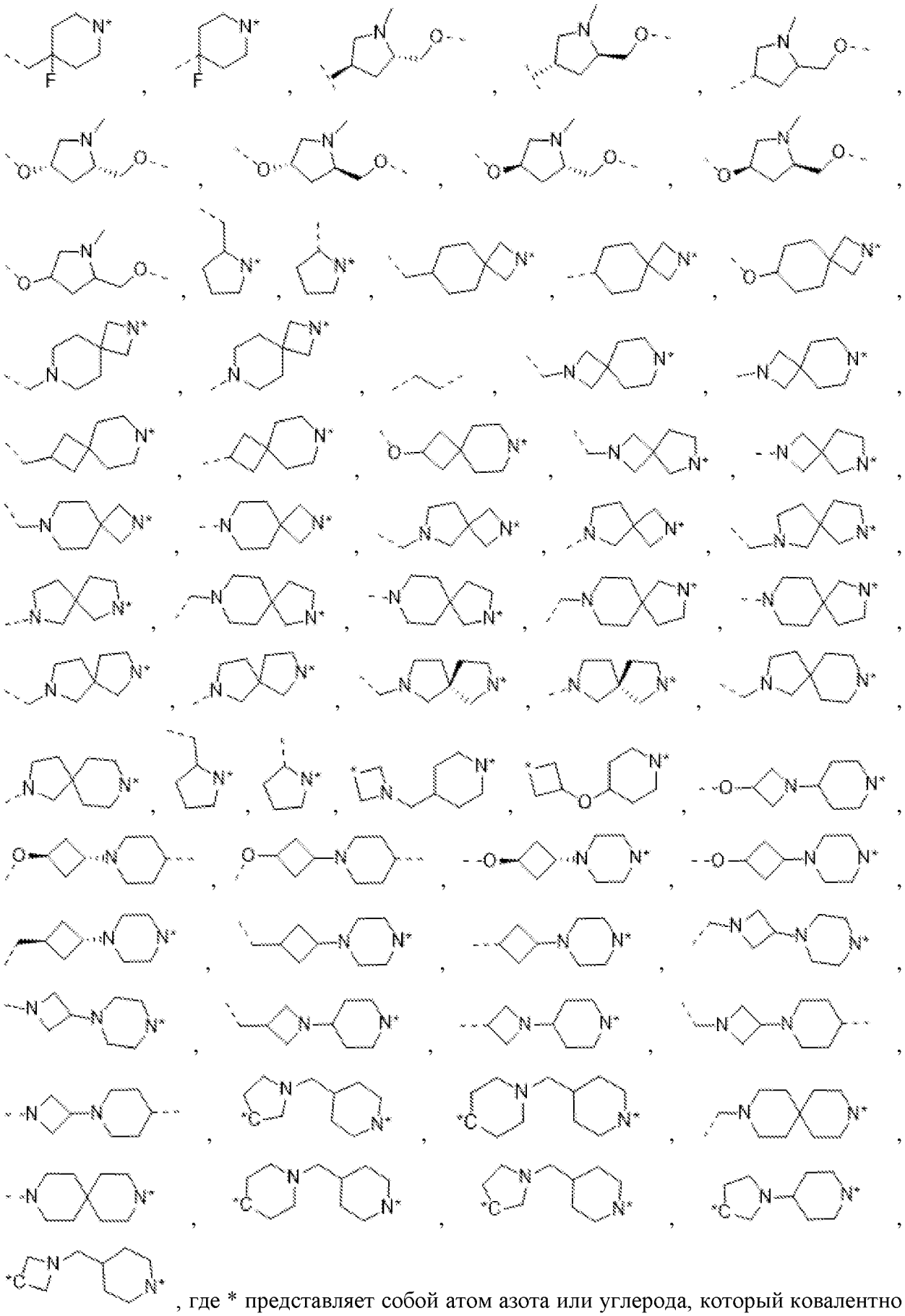
[00127] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,



, где * представляет собой атом азота или углерода, который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM, и обозначает точку присоединения к ULM или PTM.

[00128] Хотя группа ULM и группа PTM могут быть ковалентно связаны с линкерной группой посредством любой группы, которая является подходящей и стабильной относительно химической природы линкера, в предпочтительных аспектах настоящего изобретения линкер независимо ковалентно связан с группой ULM и группой PTM предпочтительно посредством амидной, сложноэфирной, сложнотиоэфирной групп, кетогруппы, карбаматной группы (уретановой группы), атома углерода или простой эфирной группы, причем каждая из данных групп может быть включена в любом месте в группе ULM и группе PTM с обеспечением максимального связывания группы ULM с убиквитинлигазой и группы PTM с целевым белком, подлежащим разрушению. (Следует отметить, что в определенных аспектах, если группа PTM представляет собой группу ULM, целевой белок, подлежащий разрушению, может как таковой представлять собой убиквитинлигазу). В определенных предпочтительных аспектах линкер может быть связан с необязательно замещенной алкильной, алкиленовой, алкеновой или алкиновой группой, арильной группой или гетероциклической группой на группах ULM и/или PTM.

Иллюстративные PTM

[00129] В предпочтительных аспектах настоящего изобретения группа PTM представляет собой группу, которая связывается с целевыми белками. Мишени группы PTM являются многочисленными по своей природе и выбраны из белков, которые экспрессируются в клетке таким образом, что по меньшей мере часть последовательностей встречается в клетке и может связываться с группой PTM. Термин «белок» включает олигопептиды и полипептидные последовательности достаточной длины для того, чтобы они могли связываться с группой PTM в соответствии с настоящим изобретением. Любой белок в эукариотической системе или микробной системе, в том числе вирусе, бактерии или грибе, как описано далее в данном документе, является мишенью для убиквитинирования, опосредованного соединениями в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно целевой белок представляет собой эукариотический белок.

[00130] Группы PTM в соответствии с настоящим изобретением включают, например, любой фрагмент, который специфически связывается с белком (связывается с целевым белком), и включают следующие неограничивающие примеры низкомолекулярных фрагментов, целенаправленно воздействующих на белок: ингибиторы Hsp90, ингибиторы киназы, ингибиторы BCL6, ингибиторы HDM2 и MDM2, соединения, направленно воздействующие на бромодоменсодержащие белки человека BET, ингибиторы HDAC, ингибиторы лизинметилтрансферазы человека, ингибиторы ангиогенеза, соединения, воздействующие на ядерные гормональные рецепторы, иммуносупрессорные соединения и соединения, направленно воздействующие на рецептор ароматических углеводородов (AHR), среди многочисленных других. В композициях, описанных ниже, проиллюстрированы некоторые из представителей низкомолекулярных фрагментов, связывающих целевой белок. Такие низкомолекулярные фрагменты, связывающие целевой белок, также включают фармацевтически приемлемые

соли, энантиомеры, сольваты и полиморфы этих композиций, а также другие малые молекулы, которые способны целенаправленно воздействовать на белок, представляющий интерес. Эти связывающие фрагменты связаны с фрагментом, связывающим убиквитинлигазу, предпочтительно посредством линкера, для размещения целевого белка (с которым связан фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок) в непосредственной близости от убиквитинлигазы для убиквитинирования и разрушения.

[00131] Любой белок, который может связываться с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, или группой PTM и может подвергаться действию убиквитинлигазы или разрушаться ею, является целевым белком в соответствии с настоящим изобретением. В целом, целевые белки могут включать, например, структурные белки, рецепторы, ферменты, белки поверхности клеток, белки, относящиеся к общему функционированию клетки, в том числе белки, вовлеченные в каталитическую активность, ароматазную активность, двигательную активность, хеликазную активность, метаболические процессы (анаболизм и катаболизм), антиоксидантную активность, протеолиз, биосинтез, белки с киназной активностью, оксидоредуктазной активностью, трансферазной активностью, гидролазной активностью, лиазной активностью, изомеразной активностью, лигазной активностью, активностью регуляторного фермента, активностью переносчика сигнала, активностью структурной молекулы, связывающей активностью (белок, липид, углевод), рецепторной активностью, вовлеченные в клеточную подвижность, мембранный синтез, клеточную коммуникацию, регуляцию биологических процессов, развитие, клеточную дифференциацию, ответ на стимул, ассоциированные с поведением клетки белки, ассоциированные с адгезией клеток белки, белки, вовлеченные в гибель клеток, белки, вовлеченные в транспорт (в том числе активность транспортера белков, ядерно-цитоплазматический транспорт, активность ионного транспортера, активность канала-транспортера, активность в отношении переноса, пермеазная активность, активность в отношении секреции, активность транспортера электронов, патогенез, активность регулятора шаперонов, активность в отношении связывания нуклеиновой кислоты, активность регулятора транскрипции, активность в отношении внеклеточной организации и биогенеза, активность регулятора трансляции. Белки, представляющие интерес, могут включать белки эукариотов и прокариотов, в том числе людей как мишени для терапии лекарственным средством, других животных, в том числе одомашненных животных, микроорганизмов для определения мишеней антибиотиков и других противомикробных средств и растений и даже вирусов, среди многочисленных других.

[00132] Настоящее изобретение может применяться для лечения ряда болезненных состояний и/или состояний, в том числе любого болезненного состояния и/или состояния, при котором нарушена регуляция белков, и при котором пациент получит пользу от разрушения и/или ингибирования белков.

[00133] В дополнительном аспекте в описании предусмотрены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном

документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель, добавку или вспомогательное вещество и необязательно дополнительное биологически активное средство. Терапевтические композиции модулируют разрушение белка у пациента или субъекта, например, у животного, такого как человек, и их можно применять для лечения или облегчения болезненных состояний или состояний, модулирование которых обеспечивается посредством разрушения белка. В определенных вариантах осуществления терапевтические композиции, описанные в данном документе, можно применять для обеспечения разрушения белков, представляющих интерес, для лечения или облегчения заболевания, например, рака. В некоторых дополнительных вариантах осуществления заболевание представляет собой лимфому, виды В-клеточной неходжкинской лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, немелкоклеточный рак легкого.

[00134] В альтернативных аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения болезненного состояния или облегчения симптомов заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, посредством разрушения белка или полипептида, за счет которых модулируется болезненное состояние или другое состояние, включающему введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе выше, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом и необязательно дополнительным биологически активным средством, где композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения или их симптома у субъекта. Способ в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения большого количества болезненных состояний или состояний, в том числе рака, посредством введения эффективных количеств по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе. Болезненное состояние или состояние может представлять собой заболевание, вызываемое микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, гриб, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, которое вызвано сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

[00135] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[00136] Термин «целевой белок» применяется в данном документе для описания белка или полипептида, которые представляют собой мишень для связывания с соединением в соответствии с настоящим изобретением и разрушения посредством убиквитинлигазы. Такие низкомолекулярные фрагменты, связывающие целевой белок, также включают фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, сольваты и

полиморфы этих композиций, а также другие малые молекулы, которые способны целенаправленно воздействовать на белок, представляющий интерес. Данные связывающие фрагменты соединены с по меньшей мере одной группой ULM (например, CLM) с помощью по меньшей мере одной линкерной группы L.

[00137] Целевые белки, которые могут быть связаны с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, и разрушены с помощью лигазы, с которой связан фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включают любые белок или пептид, в том числе их фрагменты, их аналоги и/или их гомологи. Целевые белки включают белки и пептиды, обладающие любой биологической функцией или активностью, в том числе структурной, регуляторной, гормональной, ферментативной, генетической, иммунологической, сократительной, запасающей, транспортной активностью и активностью передачи сигнала. Более конкретно, ряд мишеней лекарственного средства для терапевтических средств для человека представляет собой белковые мишени, с которыми может связываться фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, и встраивать их в соединения в соответствии с настоящим изобретением. Они включают белки, которые можно применять для восстановления функции при многочисленных полигенных заболеваниях, в том числе, например, B7.1 и B7, TINFRlm, TNFR2, NADPH-оксидаза, BclIBax и другие партнеры в пути апоптоза, рецептор C5a, HMG-CoA-редуктаза, фосфодиэстераза типа PDE V, фосфодиэстераза типа 4 PDE IV, PDE I, PDEII, PDEIII, ингибитор скваленциклазы, CXCR1, CXCR2, синтаза оксида азота (NO), циклооксигеназа 1, циклооксигеназа 2, рецепторы 5HT, дофаминовые рецепторы, G-белки, т. е. Gq, гистаминовые рецепторы, 5-липооксигеназа, триптаза, представляющая собой серинпротеазу, тимидилатсинтаза, пурин-нуклеозидфосфорилаза, GAPDH трипаносом, гликогенфосфорилаза, угольная ангидраза, хемокиновые рецепторы, JAW STAT, RXR и подобные, протеаза HIV 1, интеграза HIV 1, нейраминидаза вируса гриппа, обратная транскриптаза гепатита B, натриевый канал, белок множественной лекарственной устойчивости (MDR), P-гликопротеин (и MRP), тирозинкиназы, CD23, CD124, тирозинкиназа p56 lck, CD4, CD5, рецептор IL-2, BCL6, рецептор IL-1, TNF-альфаR, ICAM1, каналы Cat+, VCAM, интегрин VLA-4, селектины, CD40/CD40L, невокинины и рецепторы, инозинмонофосфатдегидрогеназа, MAP-киназа p38, путь RaslRaflMEWERK, превращающий интерлейкин-1 фермент, каспаза, протеаза NS3 HCV, РНК-хеликаза NS3 HCV, глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансфераза, протеаза риновируса 3C, протеаза вируса простого герпеса-1 (HSV-I), протеаза цитомегаловируса (CMV), поли(ADP-рибозо)полимераза, циклинзависимые киназы, фактор роста эндотелия сосудов, окситоциновый рецептор, ингибитор микросомального транспортного белка, ингибитор транспорта желчных кислот, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ангиотензин-11, глициновый рецептор, рецептор обратного захвата норадреналина, эндотелиновые рецепторы, нейропептид Y и рецептор, эстрогеновые рецепторы, андрогеновые рецепторы, аденозиновые рецепторы, аденозинкиназа и AMP-дезаминаза, пуринергические рецепторы (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), фарнезилтрансферазы,

геранилгеранилтрансфераза, рецептор TrkA для NGF, бета-амилоид, тирозинкиназа Flk-IIKDR, рецептор витронектина, интегриновый рецептор, Her-21 neu, ингибитор теломеразы, цитозольная фосфолипаза A2 и рецепторная тирозинкиназа EGF. Дополнительные белковые мишени включают, например, экдизон 20-монооксигеназу, ионный канал, представляющий собой хлорный канал, открываемый с помощью GABA, ацетилхолинэстеразу, белок, представляющий собой потенциалчувствительный натриевый канал, канал, высвобождающий кальций из клетки, и хлорные каналы. Еще одни дополнительные целевые белки включают ацетил-CoA-карбоксилазу, аденилосукцинатсинтетазу, протопорфириногеноксидазу и енолпирувилшикиматфосфатсинтазу.

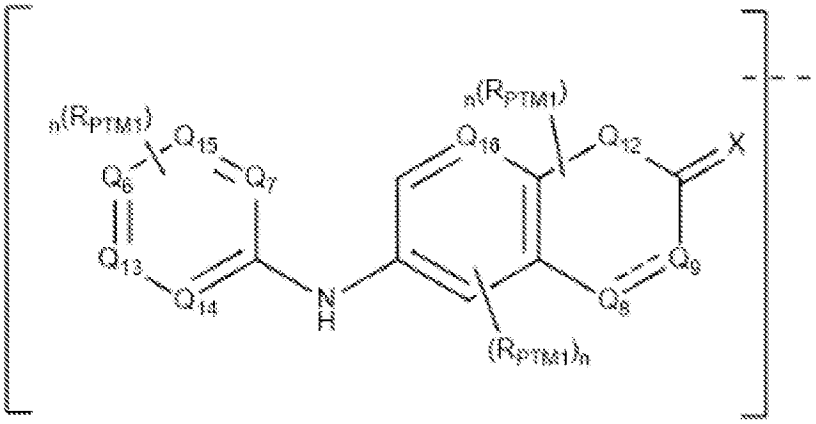
[00138] Данные различные белковые мишени можно применять в скринингах для идентификации фрагментов соединения, которые связываются с белком, и посредством встраивания фрагмента в соединения в соответствии с настоящим изобретением уровень активности белка может быть изменен для достижения конечного терапевтического результата.

[00139] Термин «фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок», или PTM применяется для описания малой молекулы, которая связывается с целевым белком или другим белком или полипептидом, представляющим интерес, и обеспечивает размещение/присутствие данного белка или полипептида в непосредственной близости от убиквитинлигазы таким образом, что может происходить разрушение белка или полипептида с помощью убиквитинлигазы. В композициях, описанных ниже, проиллюстрированы некоторые из представителей низкомолекулярных целевых белков. Иллюстративные фрагменты, целенаправленно воздействующие на белок, в соответствии с настоящим изобретением включают, ингибиторы галогеналкангалогеназы, ингибиторы Hsp90, ингибиторы киназы, ингибиторы BCL6, ингибиторы MDM2, соединения, целенаправленно воздействующие на бромодоменсодержащие белки BET человека, ингибиторы HDAC, ингибиторы лизинметилтрансферазы человека, ингибиторы ангиогенеза, иммуносупрессорные соединения и соединения, целенаправленно воздействующие на рецептор ароматических углеводородов (AHR).

[00140] В композициях, описанных в данном документе, проиллюстрированы некоторые из представителей данных типов низкомолекулярных фрагментов, связывающих целевой белок. Такие низкомолекулярные фрагменты, связывающие целевой белок, также включают фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, сольваты и полиморфы этих композиций, а также другие малые молекулы, которые способны целенаправленно воздействовать на белок, представляющий интерес. Источники, цитируемые в данном документе ниже, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00141] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM представляет собой малую молекулу, которая связывает BCL6.

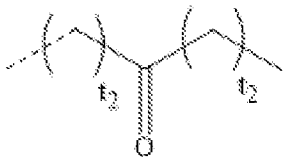
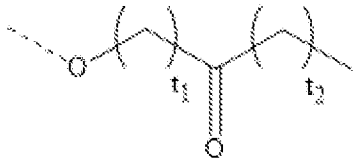
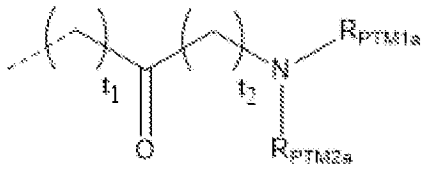
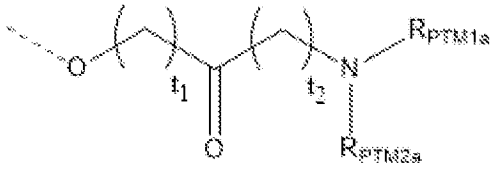
Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM представлен химической структурой PTMI, PTMII, PTMIII или PTMIV:

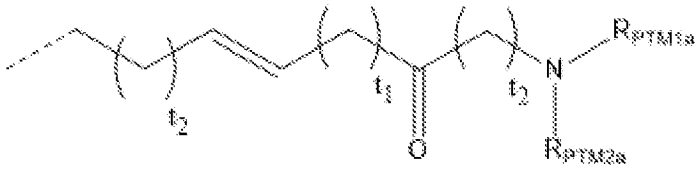


(PTMII),

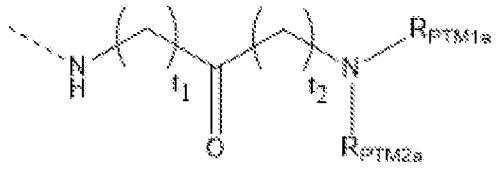
где

каждый R_{PTM1} независимо представляет собой H; галоген (например, Cl или F); -CN; -OH; $-NO_2$; $-NH_2$; необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил или необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил или C1-C8алкил, необязательно замещенный OH или изопропильной группой); необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил; необязательно замещенный C1-C4алкинил; необязательно замещенный C1-C4алкин; необязательно замещенный линейный или разветвленный гидроксиалкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C7гидроксиалкил); необязательно замещенный алкилциклоалкил (например, включает необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или и то и другое); необязательно замещенный алкиларил (например, включает необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или и то и другое); необязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или и то и другое); необязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает C1-C6алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C4алкилом; при этом гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; или их комбинацию); необязательно замещенный -NH-алкилгетероарил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C5алкил, необязательно замещенный 5-8-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C4алкилом, N-CH_2-пиразол-4-илом, или их комбинацию); необязательно замещенный алкокси (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил или $-OCH_3$); необязательно замещенный O-гетероциклил (например, включает

необязательно замещенный 3-12- или 4-7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный моноциклический или бициклический C_{3-12}гетероциклоалкил; необязательно замещенный по меньшей мере одним OH, C1-C5алкилом (таким как метил), =O, NH_2 или их комбинацией; или их комбинацию); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$ или $-CH_2CH_2COCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$ или $-OCH_2(CH_3)COCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w* и *x* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$ или $-CH_2CONHCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v\ NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-OCH_2C(O)NHOCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w*, и *x* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u*, *v* и *w* независимо выбран из



1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); фторалкокси (например, моно-, ди- и/или трифторалкокси); необязательно замещенный моноциклический или бициклический циклоалкил (например, необязательно замещенный 3-12-членный циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из OH, =O, линейного или разветвленного C1-C6алкила (такого как метил, этил или бутил) или NH_2; или их комбинацию); необязательно замещенный гидроксициклоалкил; необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный 5-7-членный арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном или C1-C3алкилом (например, метилом или этилом); или их комбинацию), необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероарил; необязательно замещенный 5-членный гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном или C1-C3алкилом (например, метилом или этилом); или их комбинацию), необязательно связанный с Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14} или Q_{15} посредством атома C или N гетероарила (например, по меньшей мере один из необязательно связанного с Q_{16}, необязательно связанного посредством необязательно замещенного $-(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x-$; или их комбинацию); необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероциклил (например, необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил; моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, или морфолин-4-ил, или гомопиперазин-1-ил, каждый из которых необязательно замещен OH, линейным или разветвленным C1-C5алкилом (метильной, этильной или бутильной группой) или NH_2), необязательно связанный с Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14} или Q_{15} посредством атома C или N гетероциклила (например, по меньшей мере один из

необязательно связанного с Q_{16}, необязательно связанного посредством необязательно замещенного $-(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x-$, или и то и другое);

каждый t_1 независимо равняется 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый t_2 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH_3 или CH_2CH_3), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, $-OCH_2$ или $-CH_2CH_3$), CH_2OCH_3, или R_{PTM1a} и R_{PTM2a} соединены вместе с образованием 3-10-членного кольца;

каждый из Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14} и Q_{15} независимо представляет собой N, O или C, причем каждый необязательно замещен одним или более независимо выбранными R_{PTM1} (например, 1, 2 или 3 независимо выбранными R_{PTM1} в зависимости от валентности);

Q_{16} представляет собой C, замещенный H, галоген (например, Cl или F), -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил или необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил или C1-C8алкил, необязательно замещенный OH или изопропильной группой), необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный C1-C4алкинил, необязательно замещенный C1-C4алкин или необязательно замещенный линейный или разветвленный гидроксиалкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C7гидроксиалкил), предпочтительно H, галоген, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$ или необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил;

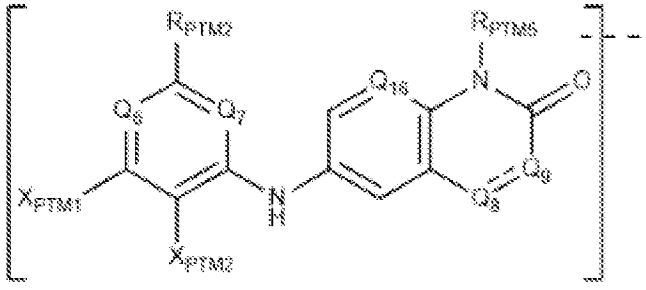
X представляет собой O, S или CH_2;

 представляет собой одинарную связь или двойную связь;

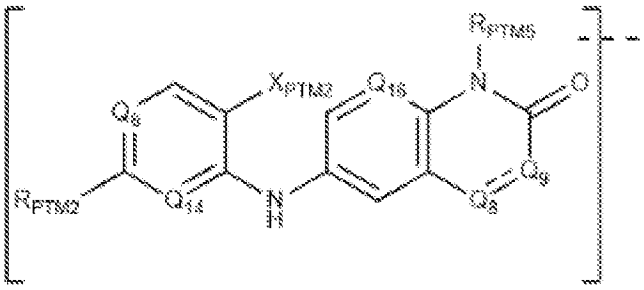
n представляет собой целое число от 0 до 10; и

 в PTM обозначает точку присоединения к химической линкерной группе или ULM.

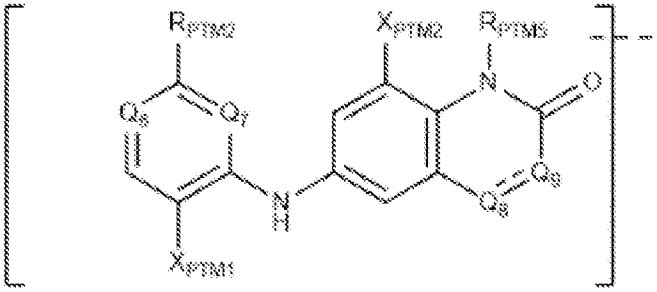
[00142] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из



(PTMIIa1),



(PTMIIa2) и



(PTMIIa4),

где

R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил (например, метильную, этильную или изопропильную группу), C1-C4алкил-O(C1-C3алкил), C1-C4алкил-O-, C1-C4алкил-NH(C1-C3алкил), C1-C4алкил-N(C1-C3алкил)$_2$, необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или необязательно замещенный C3-C10гетероциклил;

каждый из Q_6 и Q_{16} независимо представляет собой N или CH;

каждый из Q_7 и Q_{14} независимо представляет собой N или CH;

X_{PTM1} представляет собой H, Cl или F;

X_{PTM2} представляет собой H, Cl, F или CN;

 в Q_8 и Q_9 представляет собой одинарную связь или двойную связь, где

если Q_8 и Q_9 соединены одинарной связью, то

Q_8 представляет собой CH_2; и

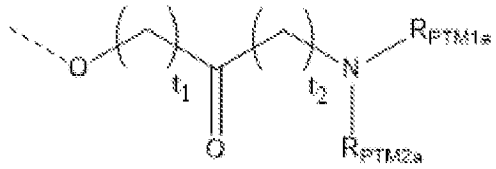
Q_9 представляет собой $CH(R_{PTM3})$ или $N(R_{PTM3})$;

если Q_8 и Q_9 соединены двойной связью, то

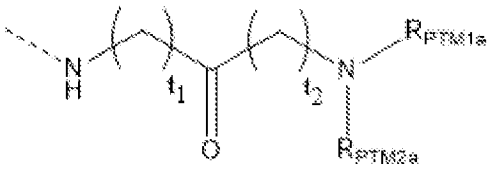
Q_8 представляет собой CH; и

Q_9 представляет собой $C(R_{PTM3})$;

R_{PTM3} представляет собой -OH; -Cl; -F; -CN; необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный C1-C6алкокси (например, -



OCH_3 или $-OCH_2CH_3$); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl; -F, -CN или -OH) или необязательно замещенный



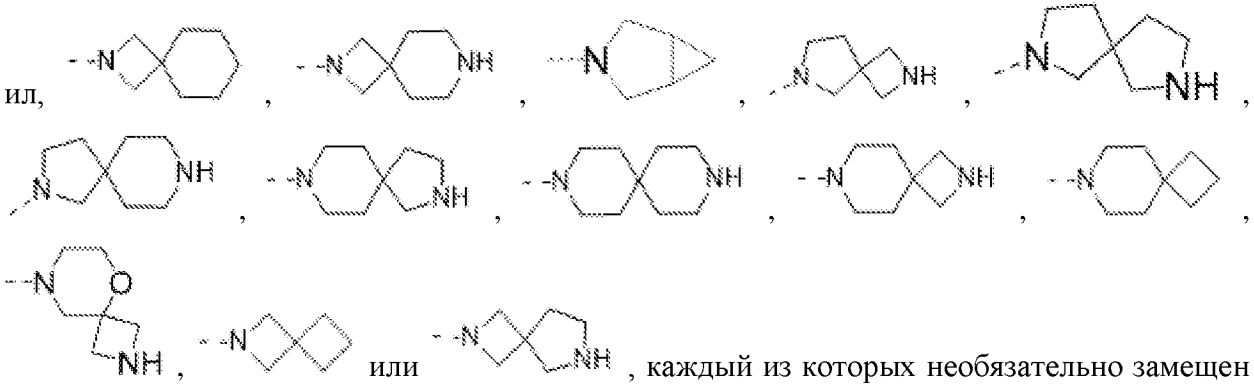
(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl, -F, -CN или -OH);

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH_3 или CH_2CH_3), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$) или CH_2OCH_3;

каждый t_1 независимо равняется 1, 2, 3, 4 или 5; и

каждый t_2 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_{PMT2} представляет собой H, OH, CN, -F, -Cl, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный $-NH_2$ (например, -N(C1-C3алкил)$_2$ или -NH(C1-C3алкил)), необязательно замещенный линейный или разветвленный -O-C1-C4алкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил (например, азетидин-1-ил, азетидин-1-ил-3-ол, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил,



, каждый из которых необязательно замещен одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2), необязательно замещенный моноциклический или бициклический -O-C_{3-12}гетероциклоалкил (например, необязательно замещенный одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный C3-C12циклоалкил (например, необязательно замещенный одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2), необязательно замещенный C5-C6гетероарил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный C5-C6арил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2); и

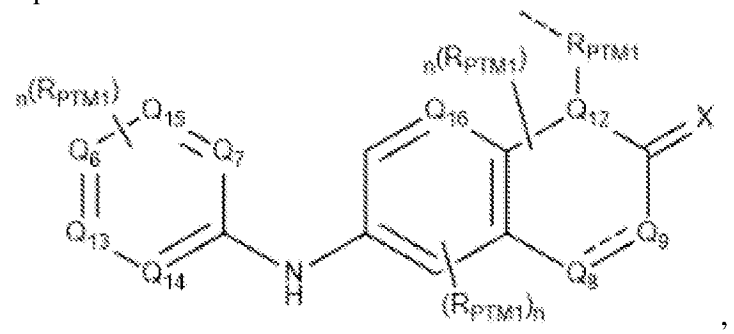
~ в PTM обозначает точку присоединения к L.

[00143] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе,  в Q_8 и Q_9 представляет собой двойную связь, Q_8 представляет собой CH, и Q_9 представляет собой $C(R_{PTM3})$.

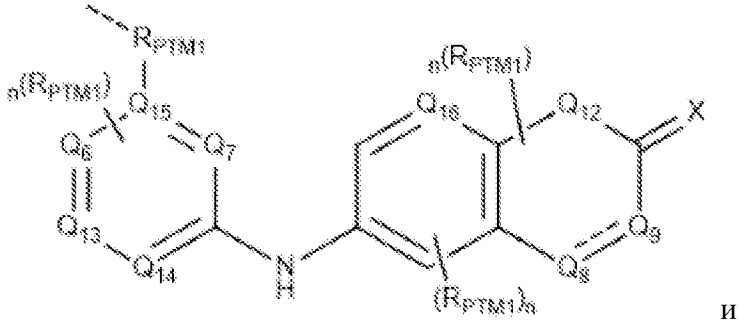
[00144] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один R_{PMT1} в PTMII или соответствующее положение других структур PTM, описанных в данном документе, модифицируют с возможностью ковалентного связывания с линкерной группой (L) или ULM. В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один из Q_6 - Q_{15} в PTMII или соответствующее положение других структур PTM, описанных в данном документе, модифицируют с возможностью ковалентного связывания с химической линкерной группой (L) или ULM.

[00145] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X в PTM (например, PTMII или соответствующее положение других структур PTM, описанных в данном документе) представляет собой O.

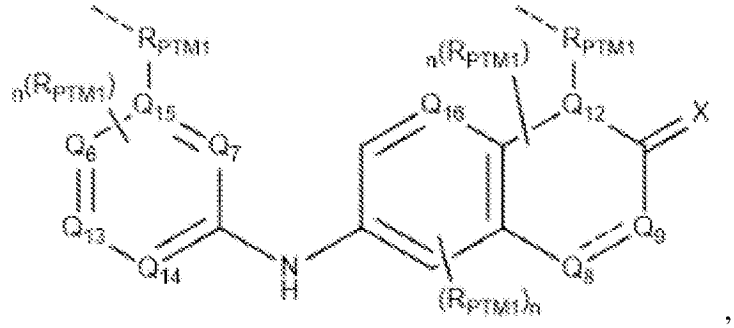
[00146] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из



,



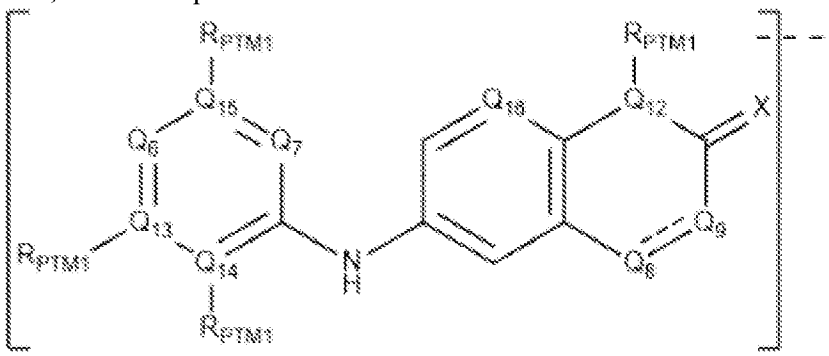
и

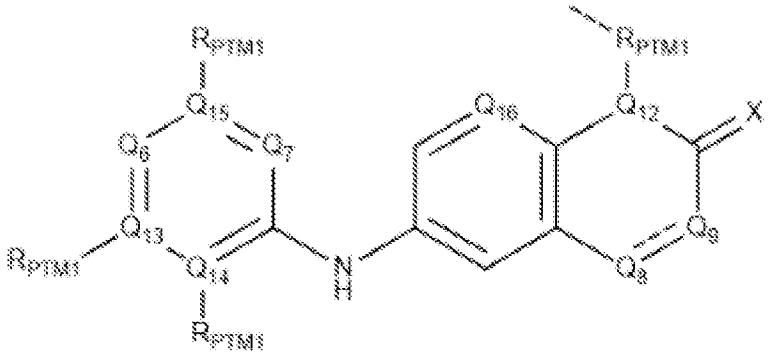


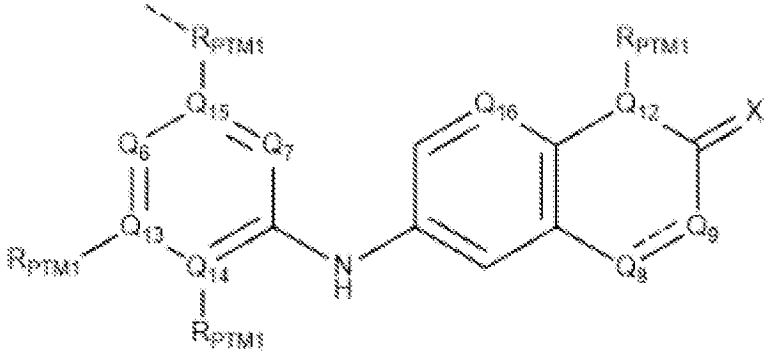
,

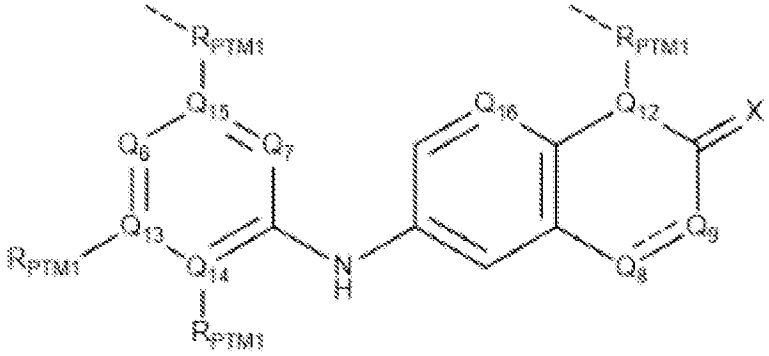
где ⸗ в PTM обозначает точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

[00147] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из

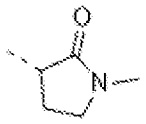
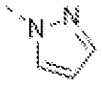

,


,

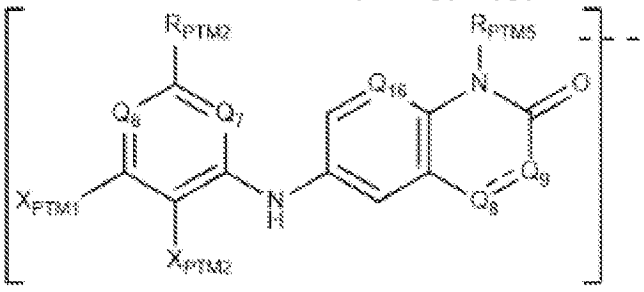

и

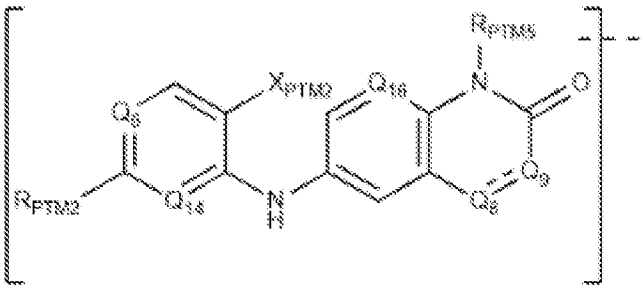

,

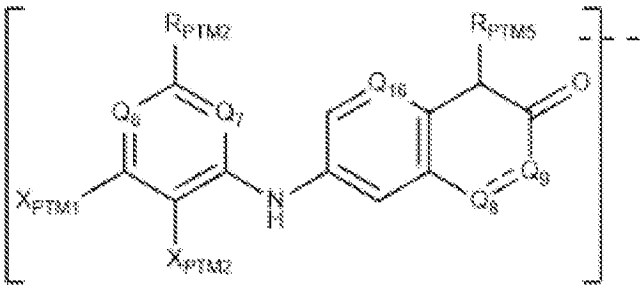
где ⸗ в PTM обозначает точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

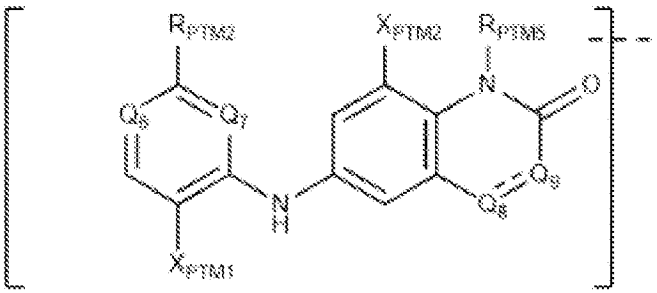
[00148] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один R_{PTM1} выбран из  ,  ,  и  .

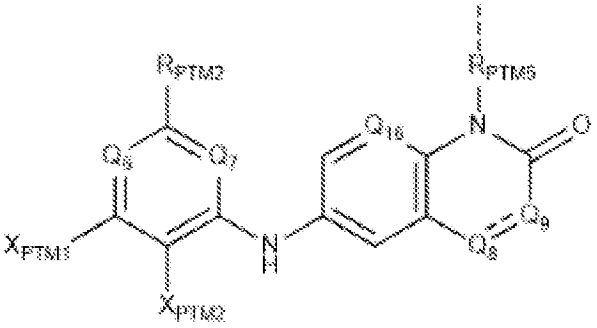
[00149] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM имеет химическую структуру


(PTMIIa1),

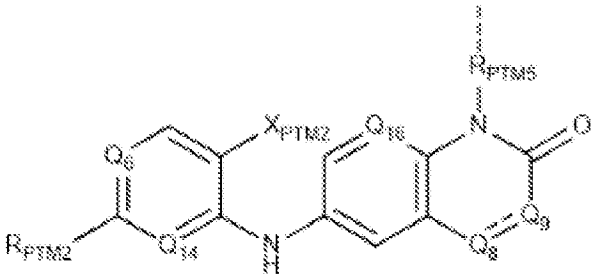

(PTMIIa2),


(PTMIIa3),

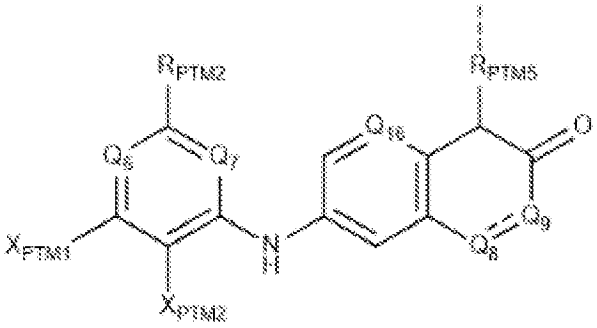

(PTMIIa4),



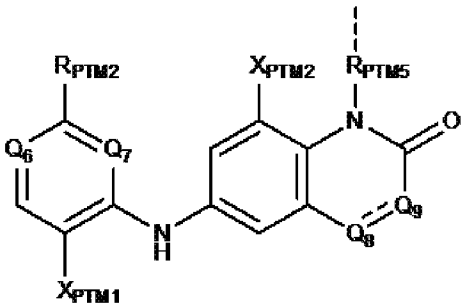
(PTMIIb1),



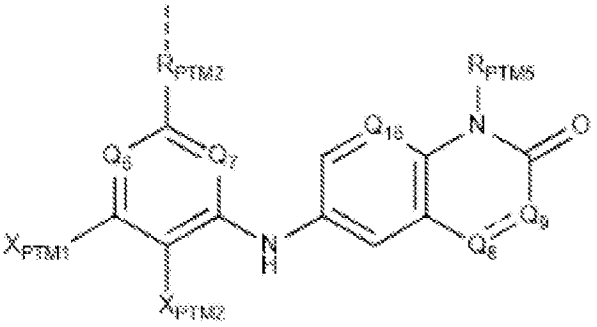
(PTMIIb2),



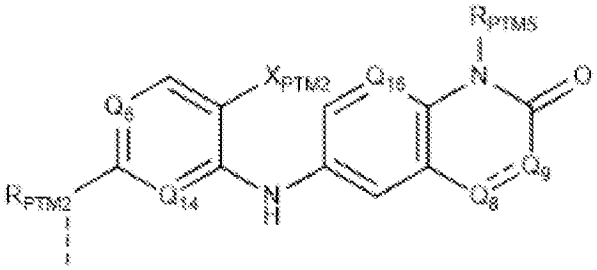
(PTMIIb3),



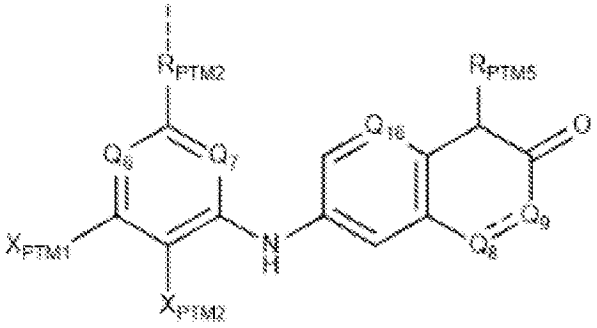
(PTMIIb4),



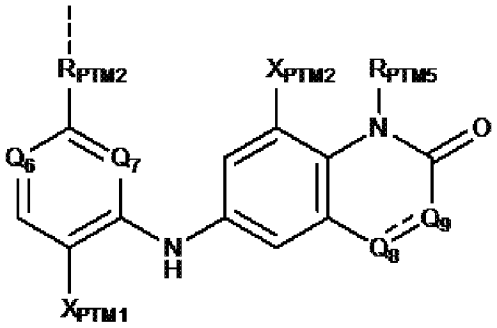
(PTMIIc1),



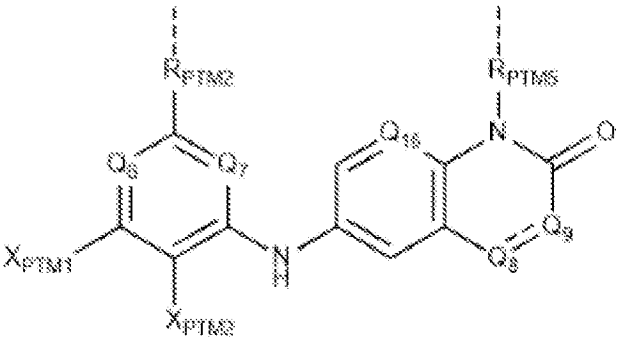
(PTMIIc2),



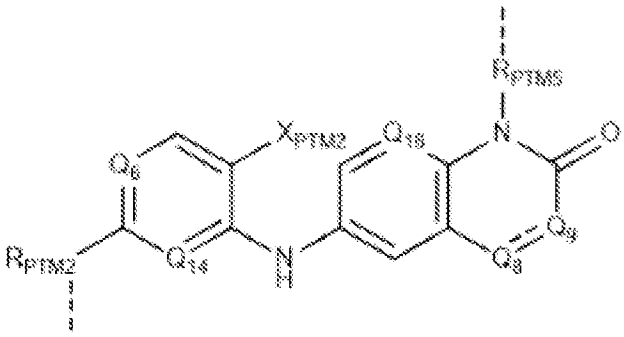
(PTMIIc3),



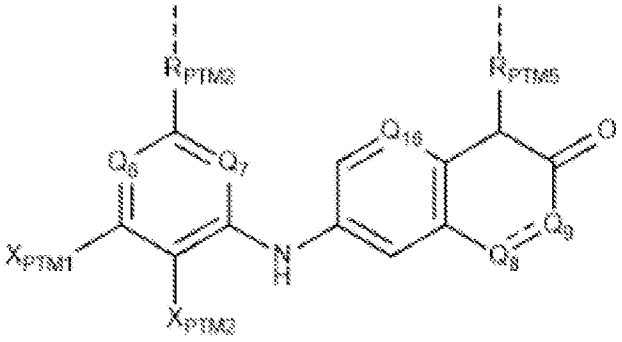
(PTMIIc4),



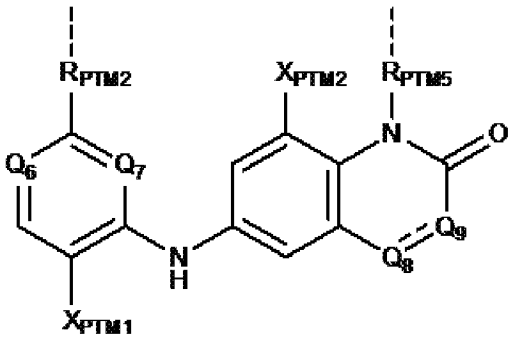
(PTMIId1),



(PTMIId2),



(PTMIId3) или



(PTMIId4),

где

R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенную линейную или разветвленную C1-C6алкильную, метильную, этильную или изопропильную группу, C1-C4алкил-O(C1-C3алкил), C1-C4алкил-O-, C1-C4алкил-NH(C1-C3алкил) или C1-C4алкил-N(C1-C3алкил)$_2$, необязательно замещенный -алкиларил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C5-C10 арил или и то и другое), необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил или и то и другое), необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C10арил), необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный C5-C10гетероарил), необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C10циклолкил), необязательно замещенный -алкилциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или и то и другое), необязательно замещенный гетероциклил (например, необязательно замещенный C3-C10гетероциклил);

Q_6 представляет собой N, CH, C(NO_2) или C(CN);

каждый из Q_7 и Q_{14} независимо представляет собой N или CH;

X_{PTM1} представляет собой H, Cl или F;

X_{PTM2} представляет собой H, Cl, F или CN;

 в Q_8 и Q_9 представляет собой одинарную связь, двойную связь или отсутствует при отсутствии Q_8;

если отсутствует Q_8, то отсутствует  и отсутствует Q_{10};

если Q_8 и Q_9 соединены одинарной связью, то

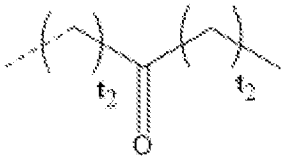
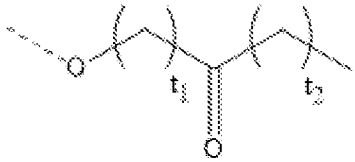
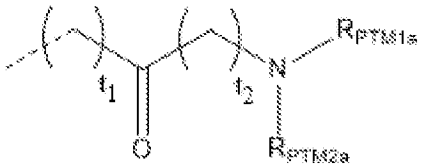
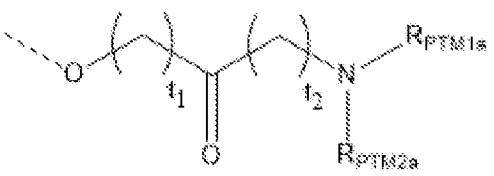
Q_8 представляет собой CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$ или $N(CH_3)$; и

Q_9 представляет собой CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_2CONHCH_3)$ или $N(CH_2CH_2COCH_3)$;

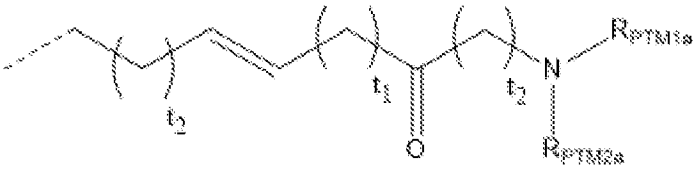
если Q_8 и Q_9 соединены двойной связью, то

Q_8 представляет собой CH, $C(R_{PTM3})$, $N(R_{PTM3})$, N или необязательно замещенный C(NH-алкилгетероарил) (такой как необязательно замещенный C1-C5алкил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероарил или и то и другое);

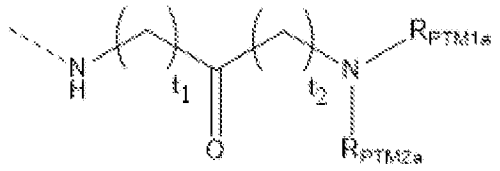
Q_9 представляет собой CH, $C(R_{PTM3})$, N или $N(R_{PTM3})$; и

R_{PTM3} представляет собой -OH; -Cl; -F; -CN; необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный C1-C6алкокси (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$ или $-CH_2CH_2COCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$ или $-OCH_2(CH_3)COCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w* и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$ или $-CH_2CONHCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; C1-C4алкокси; -Cl; -F; -CN; -OH; -

$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-OCH_2C(O)NHOCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w* и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u*, *v* и *w* независимо выбран из



1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; C1-C4алкокси; -Cl; -F; -CN; -OH; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом; 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный $-(CH_2)_{t2}$; при этом гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; и их комбинацию); необязательно замещенный -NH-алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом или их комбинацией, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный $-NH-(CH_2)_{t2}$, $N-CH_2$-пиразол-4-ил); необязательно замещенный алкилциклоалкил или алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-(CH_2)_{t2}$); необязательно замещенный -NH-алкилциклоалкил или -NH-алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-NH-(CH_2)_{t2}$); необязательно замещенный -O-циклоалкил или -O-гетероциклоалкил (например, необязательно замещенный 3-5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; -O-(оксетан-3-ил)); необязательно замещенный -O-алкилциклоалкил или -O-алкилгетероциклоалкил (например, 3-5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный $O-(CH_2)_{t2}$; необязательно замещенный по меньшей мере одним из =O, OH и C1-C4алкила); необязательно замещенный S-гетероциклил (например, включает необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный по меньшей мере одним C1-C4алкилом (таким как метил), =O или их комбинацией; или их комбинацию);

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH_3 или CH_2CH_3), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, $-OCH_3$, или $-CH_2CH_3$, или $-OCH_2CH_3$), CH_2OCH_3, или R_{PTM1a} и R_{PTM2a} соединены вместе с образованием 3-10-членного кольца;

каждый t_1 независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5; и

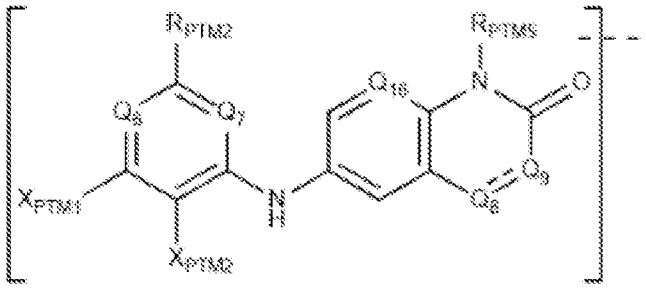
каждый t_2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_{PMT2} представляет собой H, OH, CN, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный $-NH_2$ (например, -N(C1-C3алкил) или -NH(C1-C3алкил)), необязательно замещенный линейный или разветвленный -O-C1-C4алкил, необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный C1-C4алкинил, необязательно замещенный C1-C4алкин, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил, азетидин-1-ил, азетидин-1-ил-3-ол, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, 
или , каждый из которых необязательно замещен одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклил (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2), необязательно замещенный C5-C6гетероарил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2), или необязательно замещенный C5-C6арил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или

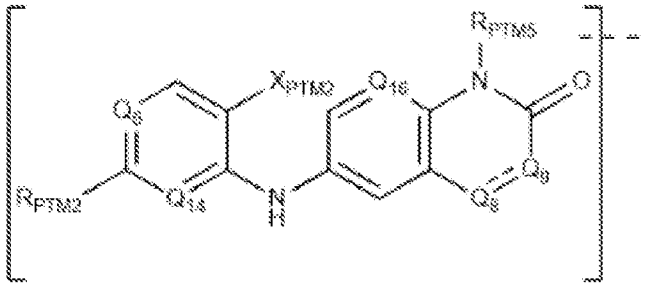
NH_2), или необязательно замещенное C3-C12-членное кольцо (например, необязательно замещенное отличное от арильного C3-C12-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH_2), где если R_{PTM2} представляет собой кольцевую структуру, то она необязательно ковалентно связана с Q_{16} посредством C или N кольца R_{PTM2}; и

в PTM обозначает точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

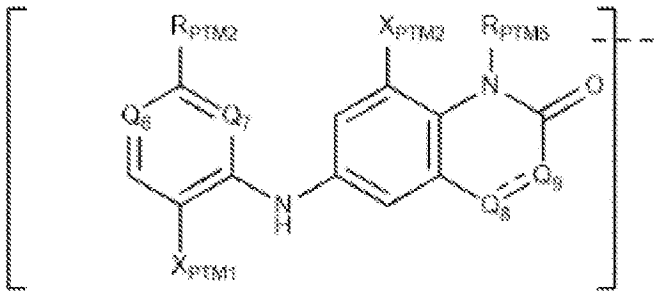
[00150] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM имеет химическую структуру



(PTMIIa1),



(PTMIIa2) и



(PTMIIa4),

где

R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил (например, метильную, этильную или изопропильную группу), C1-C4алкил-O(C1-C3алкил), C1-C4алкил-O-, C1-C4алкил-NH(C1-C3алкил), C1-C4алкил-N(C1-C3алкил)$_2$, необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или необязательно замещенный C3-C10гетероциклил;

Q_6 представляет собой N или CH;

каждый из Q_7 и Q_{14} независимо представляет собой N или CH;

X_{PTM1} представляет собой H, Cl или F;

X_{PTM2} представляет собой H, Cl, F или CN;

 в Q_8 и Q_9 представляет собой одинарную связь или двойную связь, где

если Q_8 и Q_9 соединены одинарной связью, то

Q_8 представляет собой CH_2, $CH(R_{PTM3})$, NH или $N(R_{PTM3})$; и

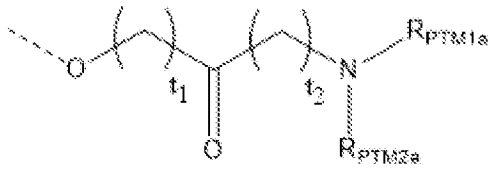
Q_9 представляет собой CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH или $N(R_{PTM3})$;

если Q_8 и Q_9 соединены двойной связью, то

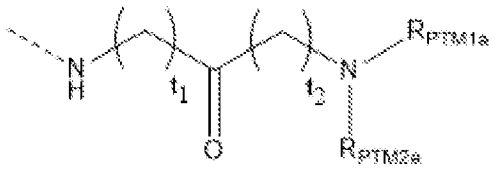
Q_8 представляет собой CH, $C(R_{PTM3})$, $N(R_{PTM3})$ или N;

Q_9 представляет собой CH, $C(R_{PTM3})$, N или $N(R_{PTM3})$; и

R_{PTM3} представляет собой -OH; -Cl; -F; -CN; необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный C1-C6алкокси (например, -



OCH_3, или $-OCH_2CH_3$); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl; -F, -CN или -OH) или необязательно замещенный



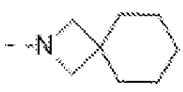
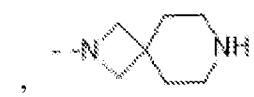
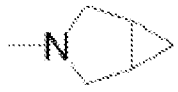
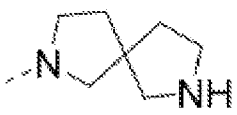
(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl, -F, -CN или -OH);

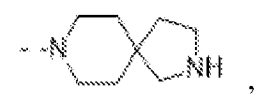
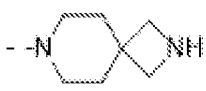
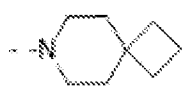
каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH_3 или CH_2CH_3), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$) или CH_2OCH_3;

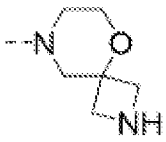
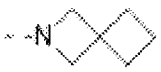
каждый t_1 независимо равняется 1, 2, 3, 4 или 5; и

каждый t_2 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_{PMT2} представляет собой H, OH, CN, -F, -Cl, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный $-NH_2$ (например, -N(C1-C3алкил)$_2$ или -NH(C1-C3алкил)), необязательно замещенный линейный или разветвленный -O-C1-C4алкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил (например, азетидин-1-ил, азетидин-1-ил-3-ол, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил, гомопиперазин-1-

ил,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  или  , каждый из которых необязательно замещен одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси -CN, -F, -Cl или NH_2), необязательно замещенный моноциклический или бициклический -O-C_{3-12}гетероциклоалкил (например, необязательно замещенный одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный C3-C12циклоалкил (например, необязательно замещенный одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2), необязательно замещенный C5-C6гетероарил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный C5-C6арил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2); и

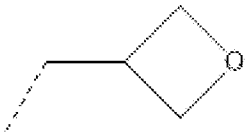
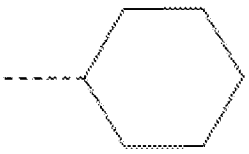
 в PTM обозначает точку присоединения к L или ULM.

[00151] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) из R_{PTM1}, R_{PTM2}, Q_6, Q_7, Q_8, Q_9, X_{PTM1}, X_{PTM2} в PTMII или соответствующее положение других структур PTM, описанных в данном документе, непосредственно или опосредованно ковалентно связаны с ULM или химической линкерной группой (L).

[00152] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение в PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), могут быть замещены одной или более группами, выбранными из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH_2.

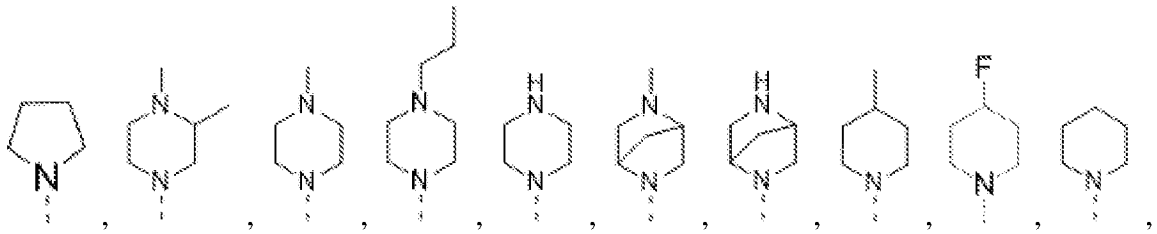
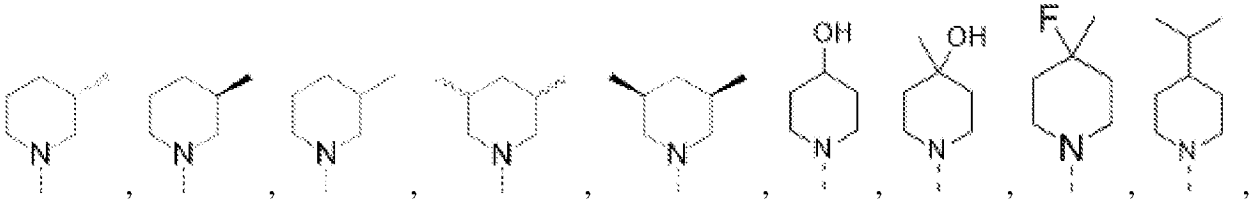
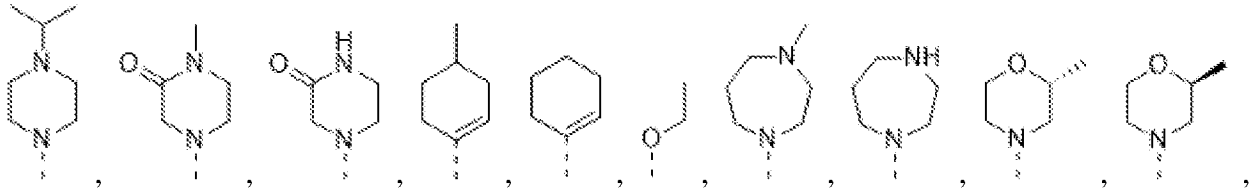
[00153] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM5} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), представляют собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, или C1-C4алкил-NH(C1-C3алкил), или C1-C4алкил-N(C1-C3алкил)$_2$), необязательно замещенный -алкиларил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C5-C10арил или и то и другое), необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил или и то и другое), необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C10арил), необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный C5-C10гетероарил), необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил), необязательно замещенный -алкилциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C6алкил, необязательно замещенный C3-

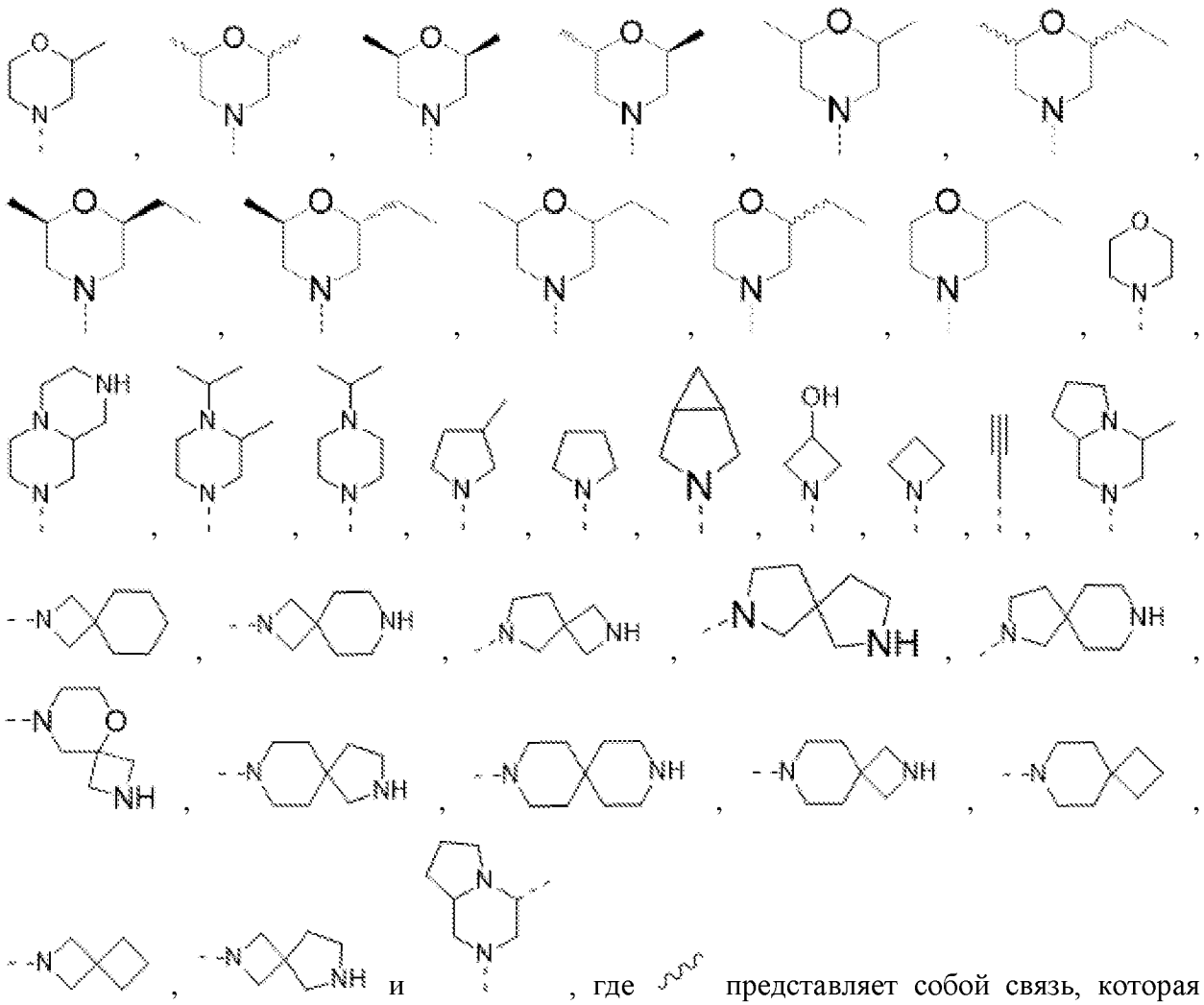
C10циклоалкил или и то и другое), необязательно замещенный гетероциклил (например, необязательно замещенный C3-C10гетероциклил).

[00154] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM5} или соответствующее положение в PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), выбраны из H, метила, CFH_2, CF_2H, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, пентила, гексила, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CHN(CH_3)_2$, $-CH_2$-циклопропила, $-CH_2-CH_2$-циклопропила,  ,  ,  ,  и  , где обозначает точку присоединения R_{PTM5} к атому азота бигетероарила или бигетероцикла в PTM.

[00155] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X_{PTM1} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), представляют собой H или F.

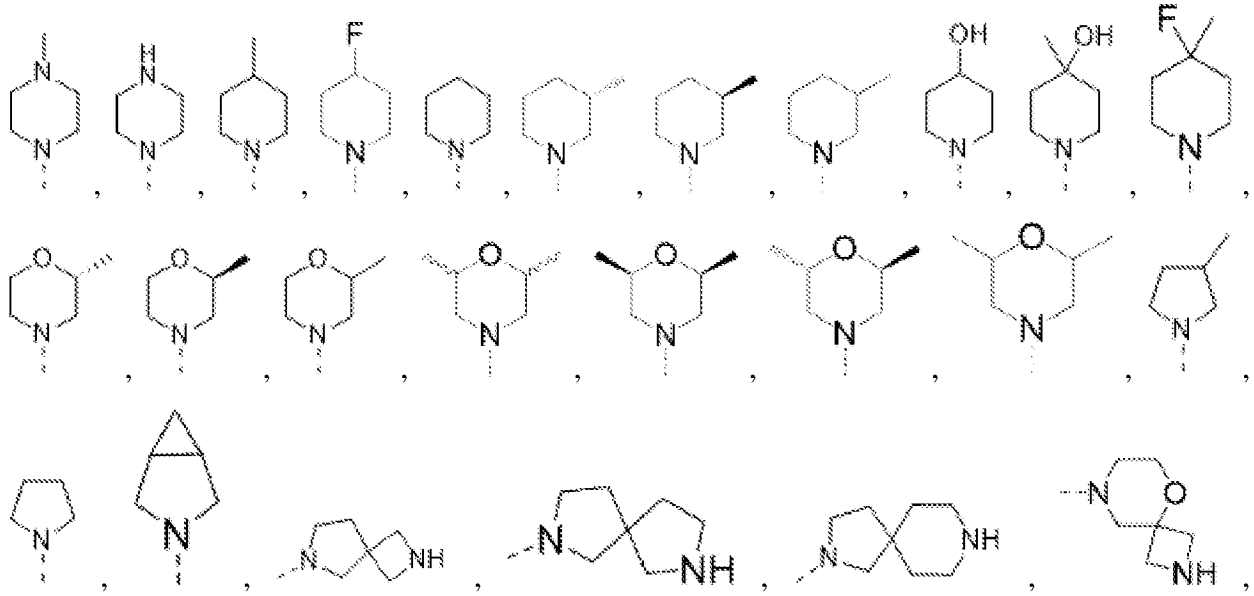
[00156] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X_{PTM2} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), представляют собой H, Cl, F или CN.

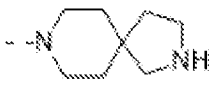
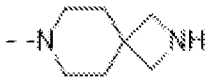
[00157] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение в PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), выбраны из H, OH, этила, NH_2, $-N(CH_3)_2$, метила, этила,  ,  ,  .

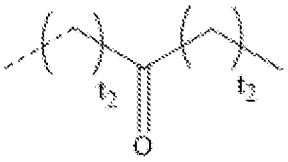
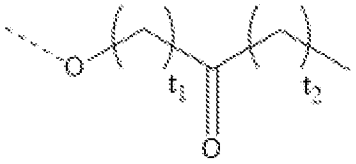
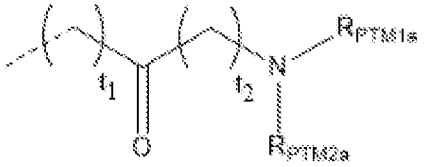
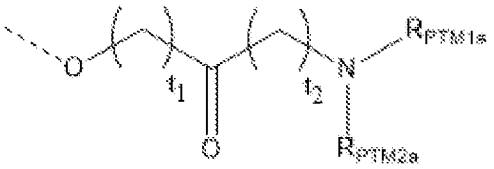


, где представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической, и обозначает точку присоединения R_{PTM2} к арилу или гетероарилу в PTM.

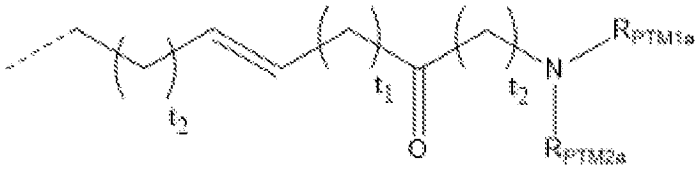
[00158] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение в PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), выбраны из H, OH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, метила, этила,



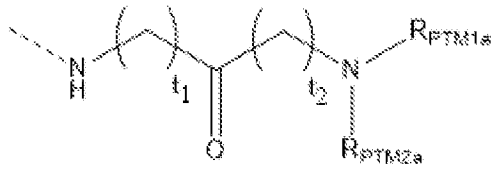
 ,  ,  ,  где  представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической, и  обозначает точку присоединения R_{PTM2} к арилу или гетероарилу в PTM.

[00159] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM3} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMI, PTMIII и их производных), представляют собой OH; необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный алкокси (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом или $-OCH_3$); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$ или $-CH_2CH_2COCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$ или $-OCH_2(CH_3)COCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w* и *x* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$ или $-CH_2CONHCH_3$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный  (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -

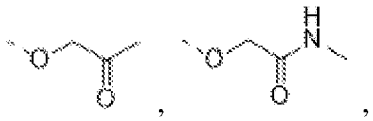
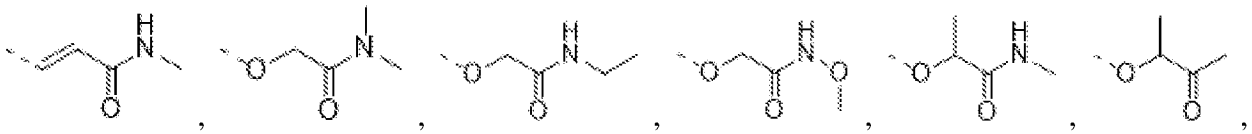
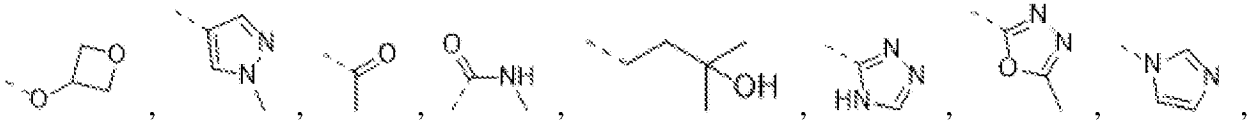
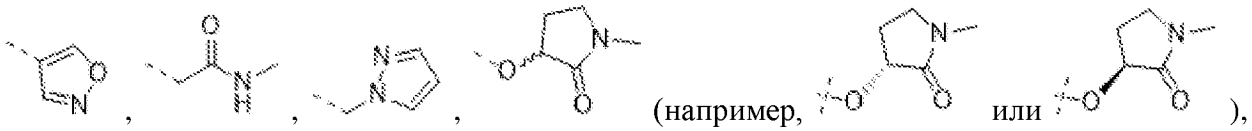
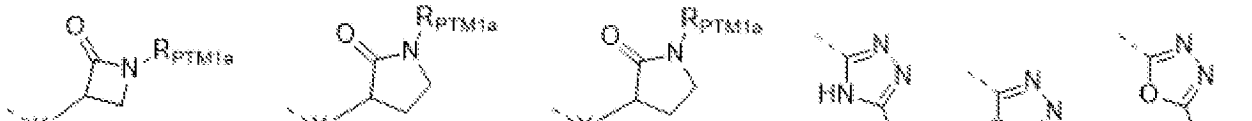
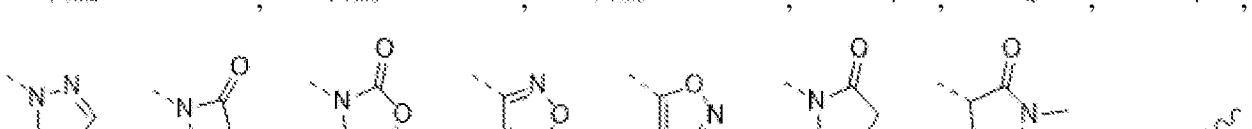
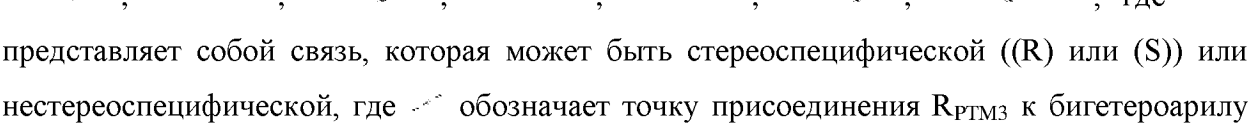
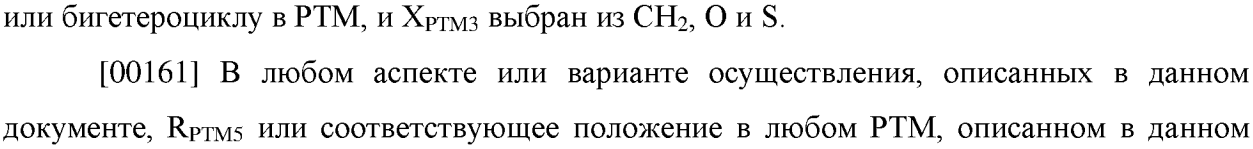
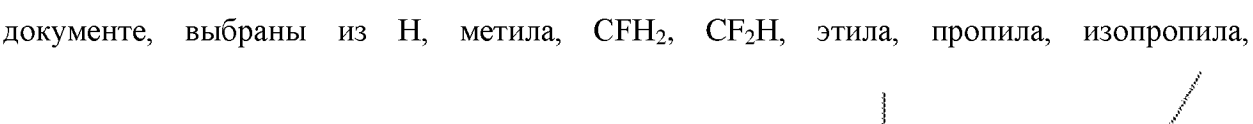
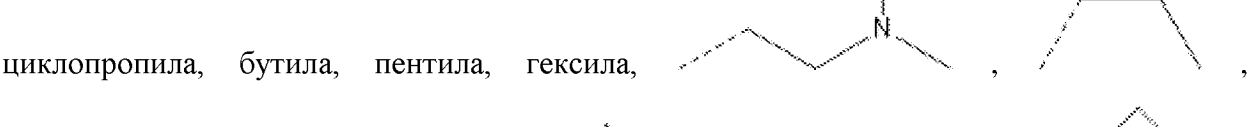
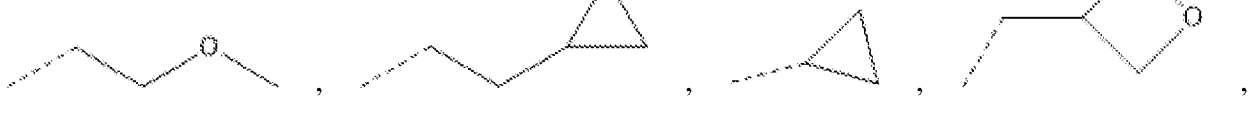
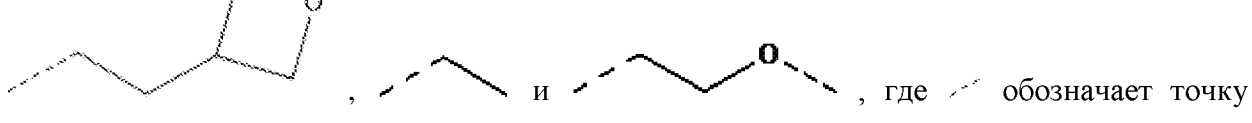
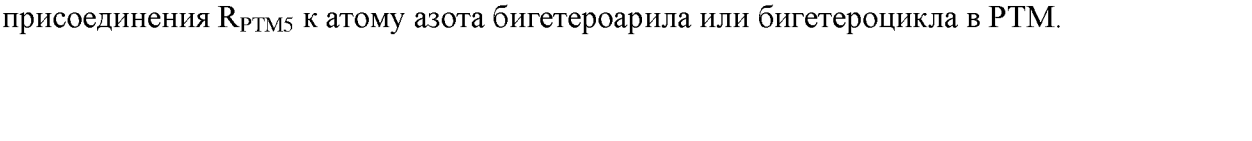
$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или -$OCH_2C(O)NHOCH_3$, где каждый из *u*, *v*, *w* и *x* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный

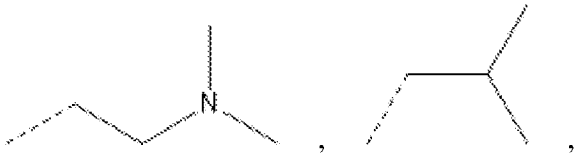


(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; -$(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или -$CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u*, *v* и *w* независимо выбран из



1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; -NH-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ или -NH-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом; 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный -$(CH_2)_{t2}$; при этом гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; и их комбинацию); необязательно замещенный -NH-алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом или их комбинацией, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный -NH-$(CH_2)_{t2}$, N-CH_2-пиразол-4-ил); необязательно замещенный алкилциклоалкил или алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный -$(CH_2)_{t2}$); необязательно замещенный -NH-алкилциклоалкил или -NH-алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный -NH-$(CH_2)_{t2}$); необязательно замещенный -O-циклоалкил или -O-гетероциклоалкил (например, необязательно замещенный 3-5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; -O-(оксетан-3-ил)); необязательно замещенный -O-алкилциклоалкил или -O-алкилгетероциклоалкил (например, 3-5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный O-$(CH_2)_{t2}$; необязательно замещенный по меньшей мере одним из =O, OH и C1-C4алкила); необязательно замещенный S-гетероциклил (например, включает необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный по меньшей мере одним из C1-C4алкила (такого как метил), =O или их комбинацией; или их комбинацию).

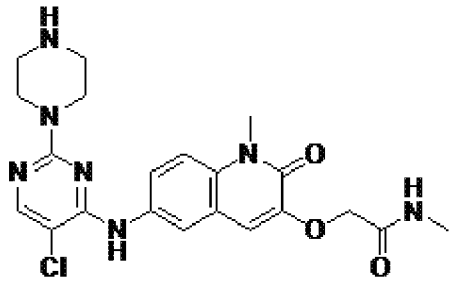
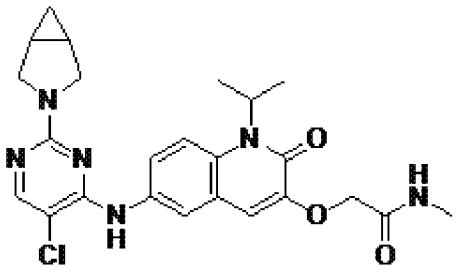
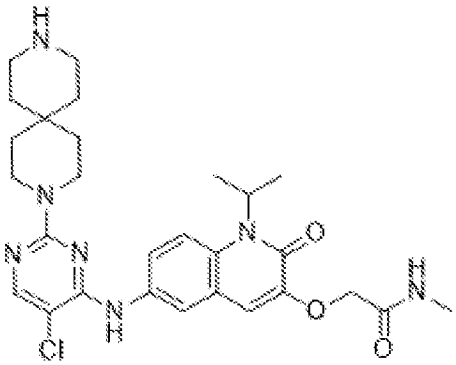
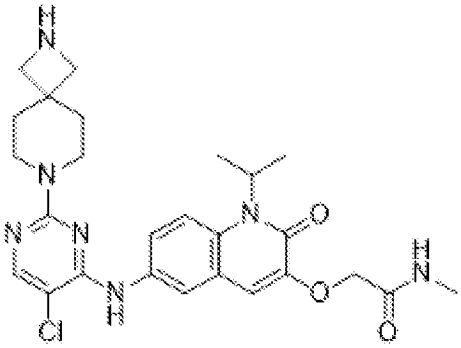
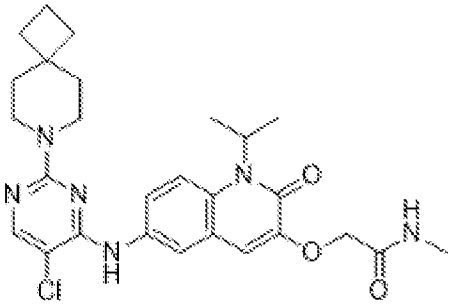
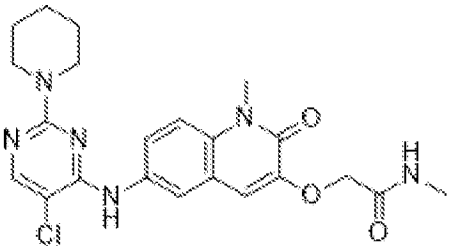
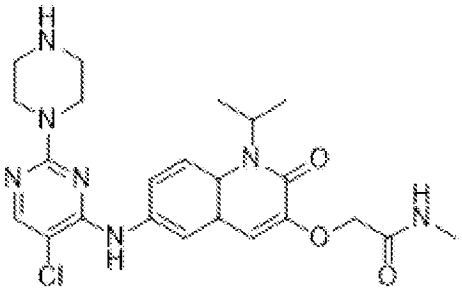
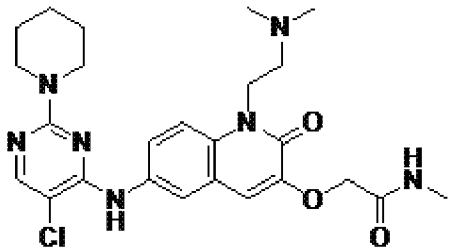
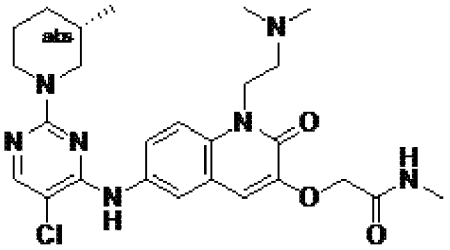
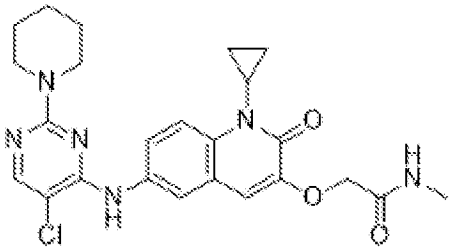
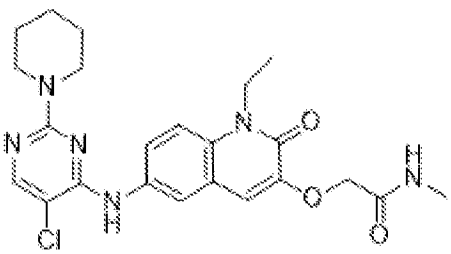
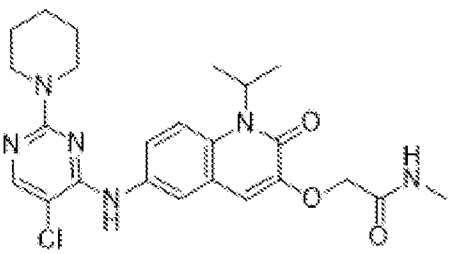
[00160] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM3} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), выбраны из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , где представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической, где обозначает точку присоединения R_{PTM3} к бигетероарилу или бигетероциклу в PTM, и X_{PTM3} выбран из CH_2, O и S.

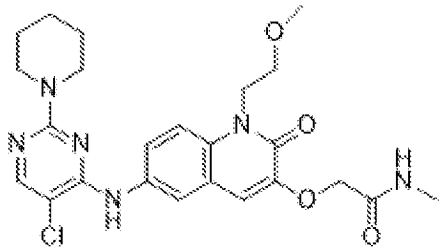
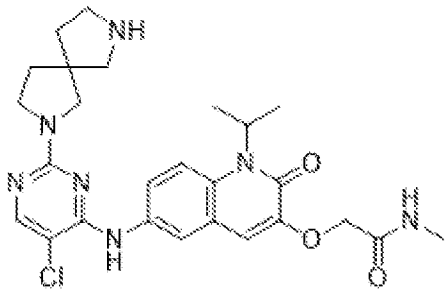
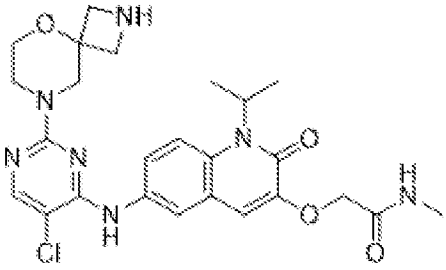
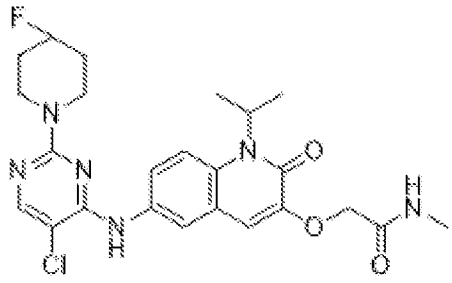
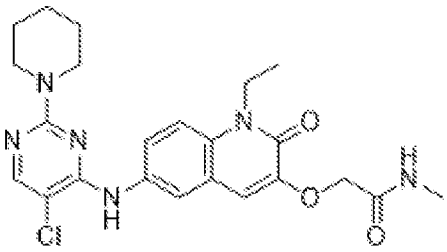
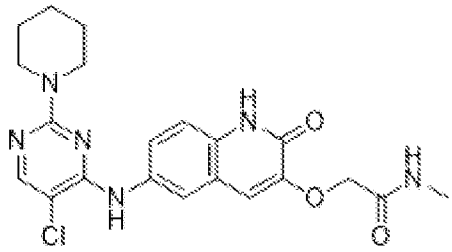
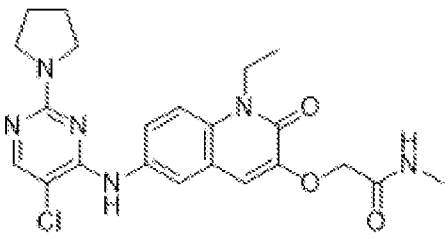
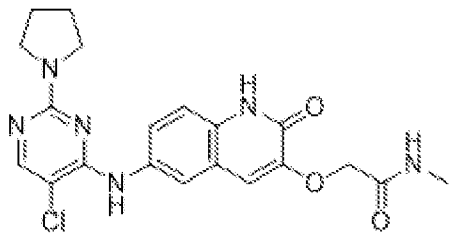
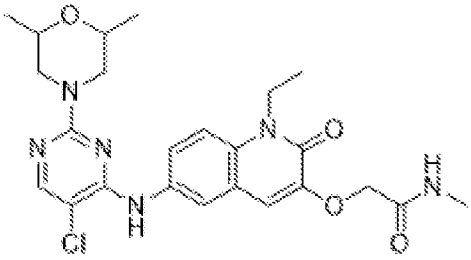
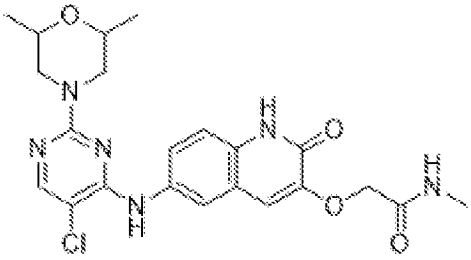
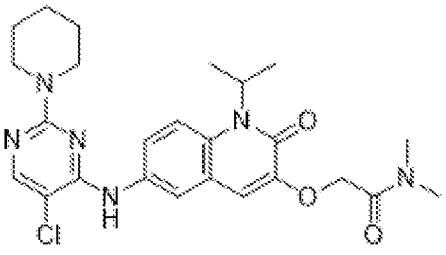
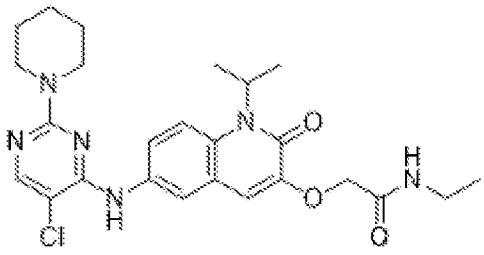
[00161] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM5} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе, выбраны из H, метила, CFH_2, CF_2H, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, пентила, гексила,  , , , где обозначает точку присоединения R_{PTM5} к атому азота бигетероарила или бигетероцикла в PTM.

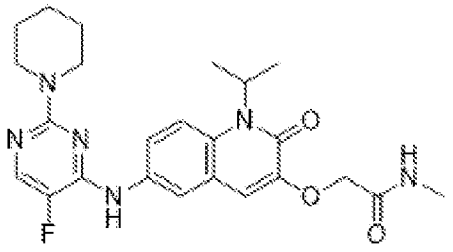
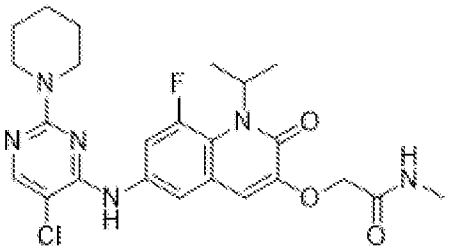
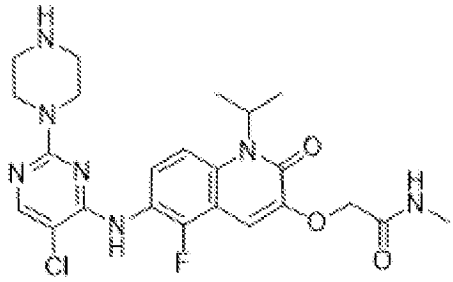
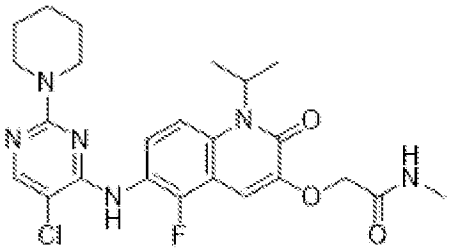
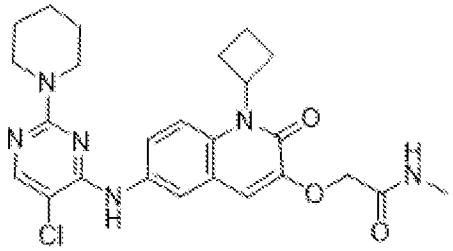
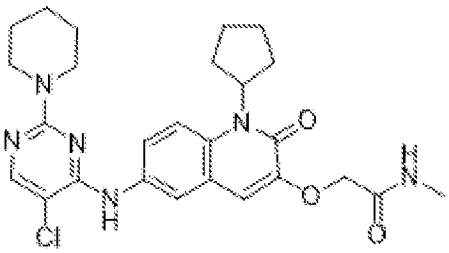
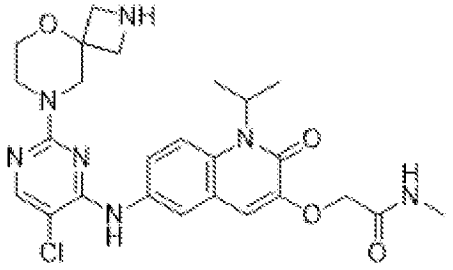
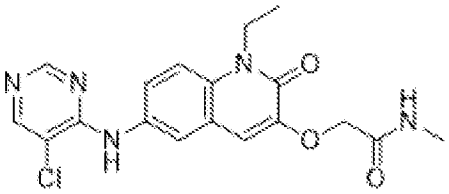
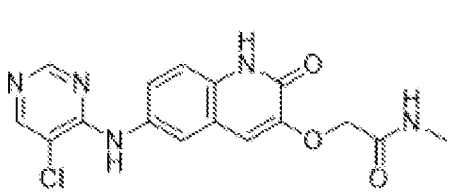
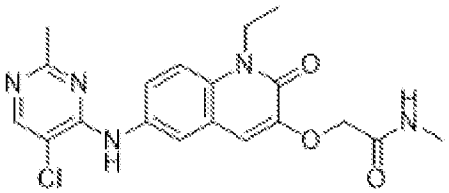
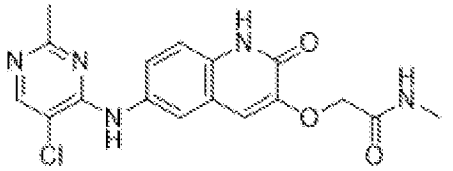
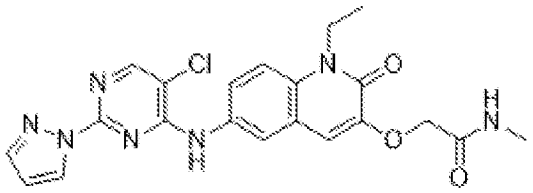
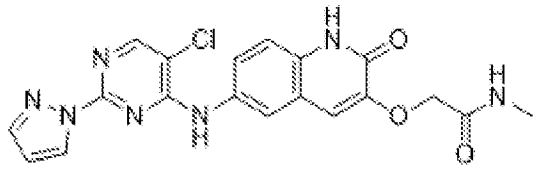
[00162] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM4} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), представляют собой линейный или разветвленный C1-C8алкил, необязательно замещенный OH.

[00163] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PMT2} или соответствующее положение в любом PTM, описанном в данном документе (например, PTMII и его производных), представляет собой H, OH, CN, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный $-NH_2$ (например, -N(C1-C3алкил), или -NH(C1-C3алкил), или $-N(CH_3)_2$), необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный C1-C4алкинил, необязательно замещенный C1-C4алкин, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклил (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, или морфолин-4-ил, или гомопиперазин-1-ил, каждый из которых необязательно замещен одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH_2), или необязательно замещенный моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклил (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический $-O-C_{3-12}$гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним OH, линейным или разветвленным C1-C5алкилом или NH_2), или необязательно замещенное C3-C12-членное кольцо (например, необязательно замещенное отличное от арильного C3-C12-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH_2), где если R_{PTM2} представляет собой кольцевую структуру, то она необязательно ковалентно связана с Q_{16} посредством C или N кольца R_{PTM2}.

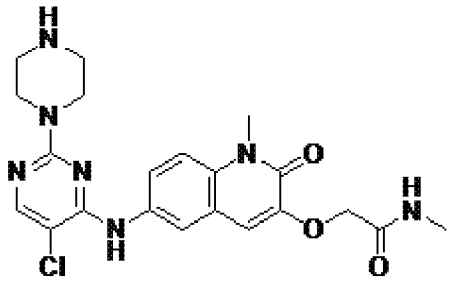
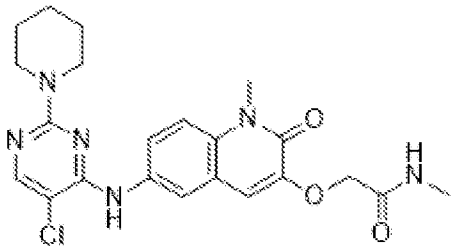
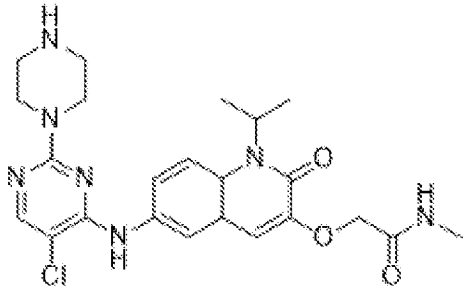
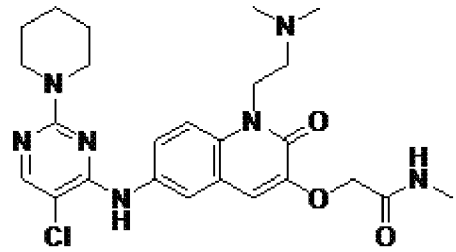
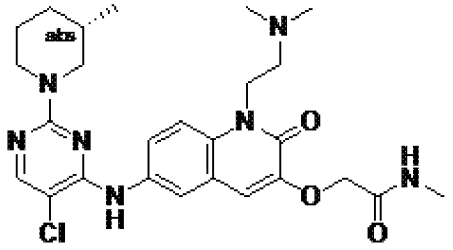
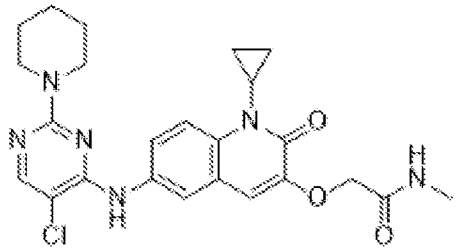
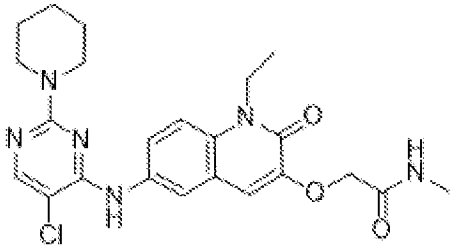
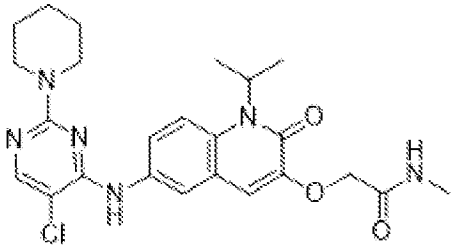
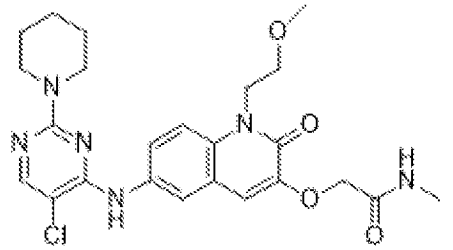
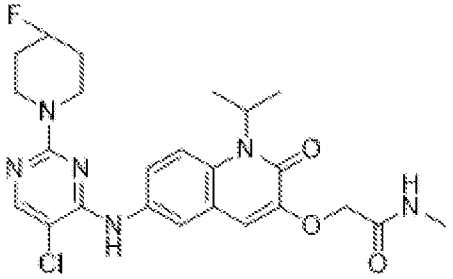
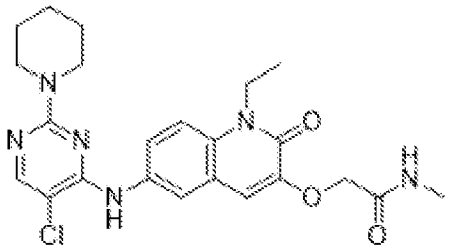
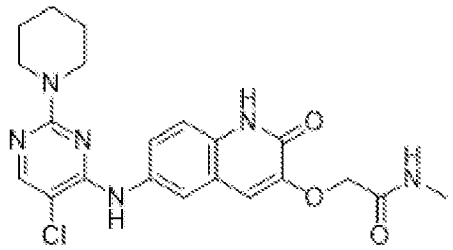
[00164] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM представлен химической структурой, выбранной из

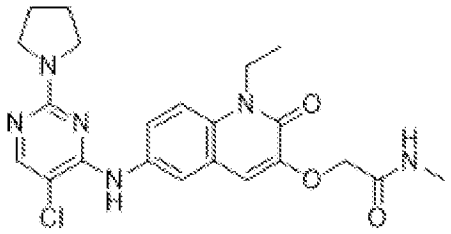
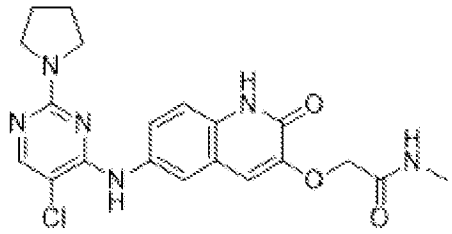
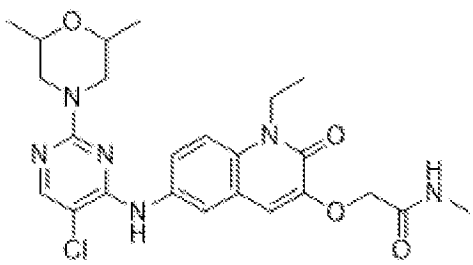
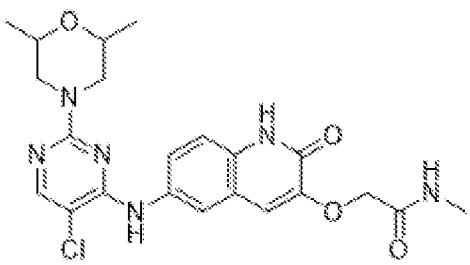
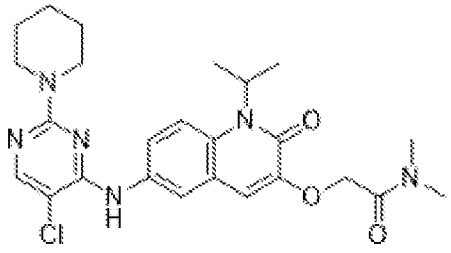
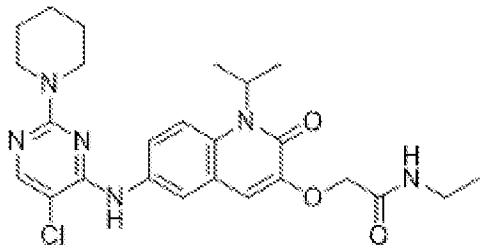
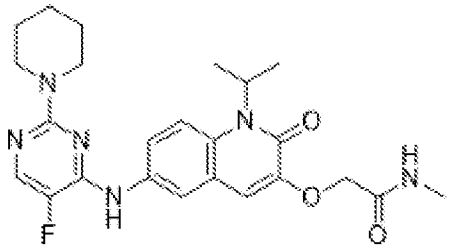
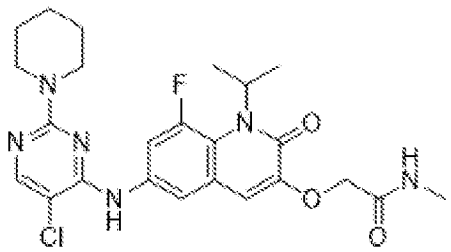

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

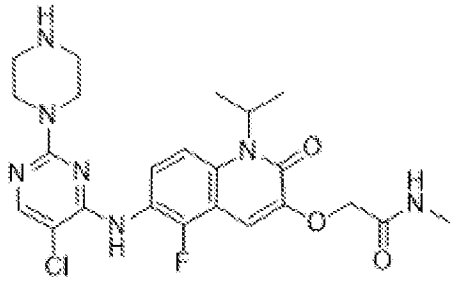
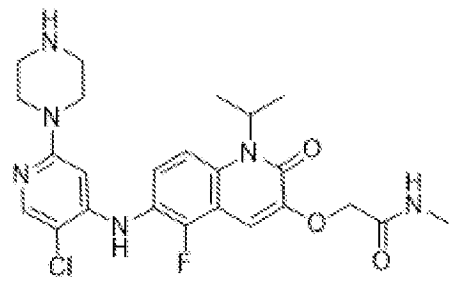
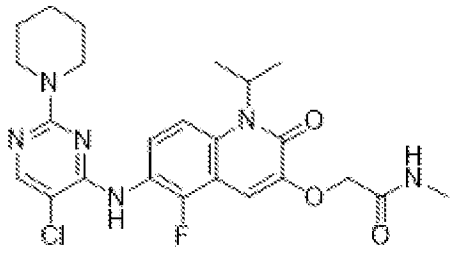
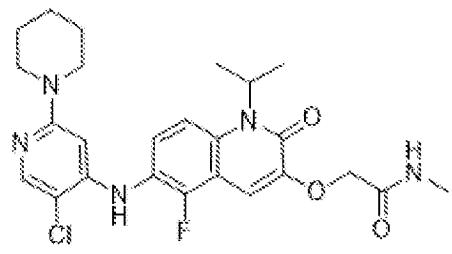

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

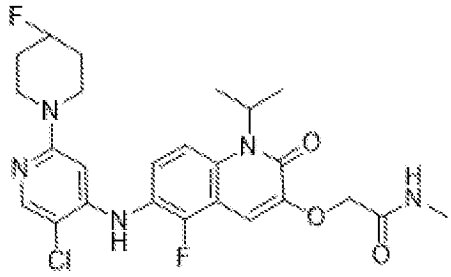
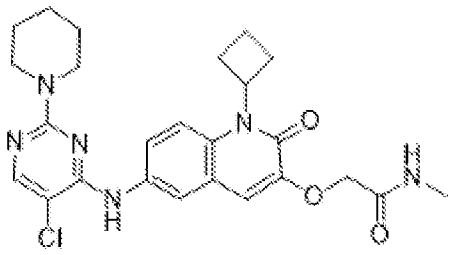
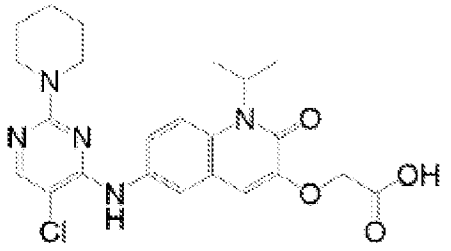
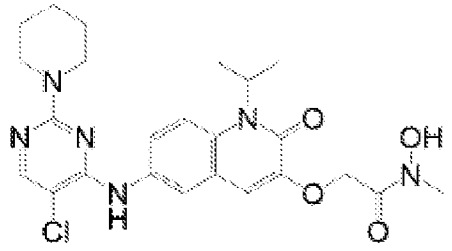
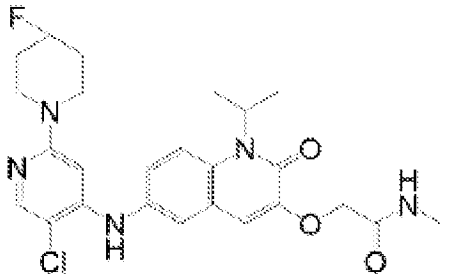
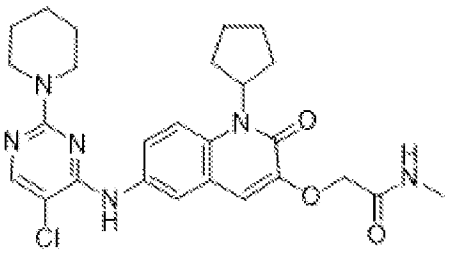
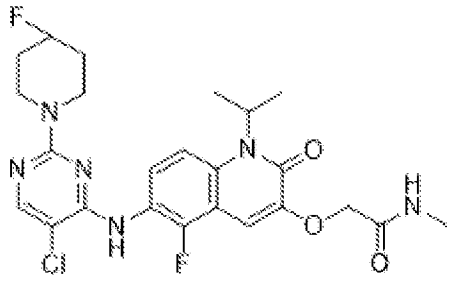
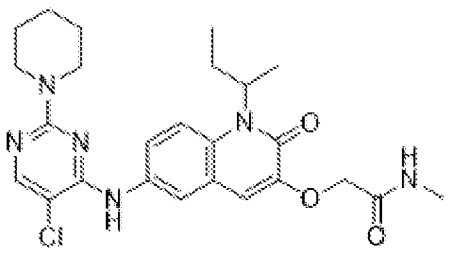
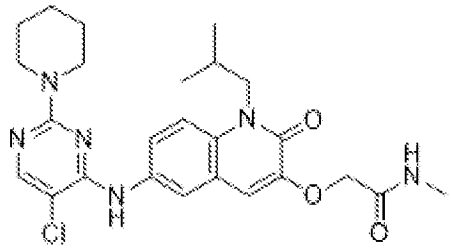
[00165] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

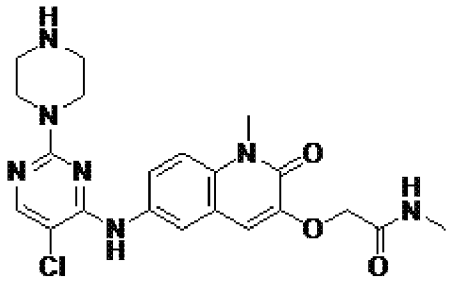
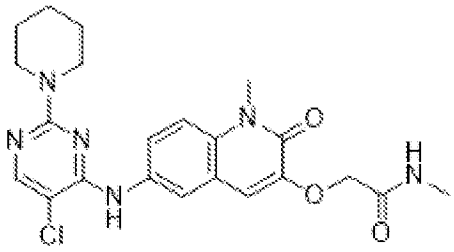
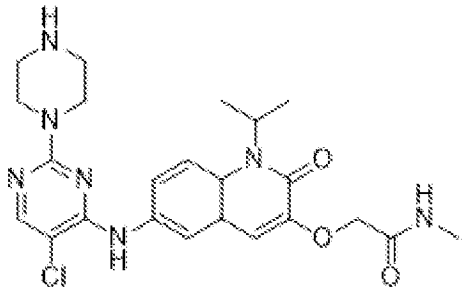
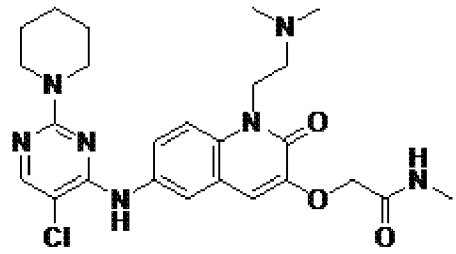
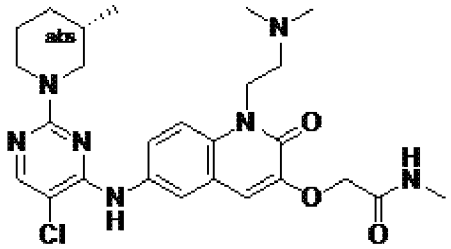
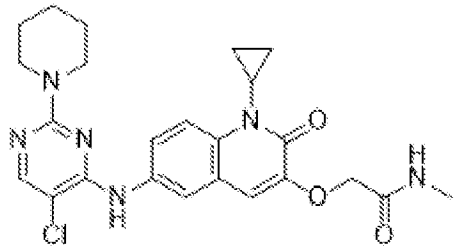
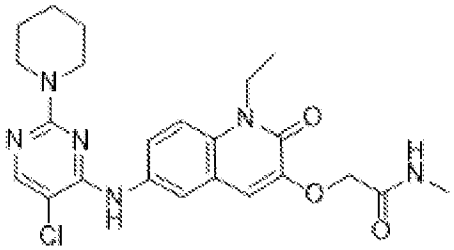
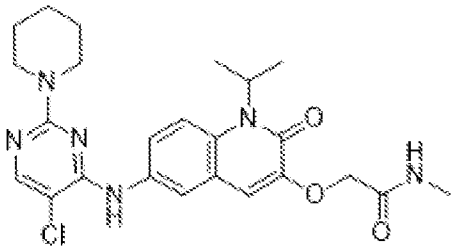
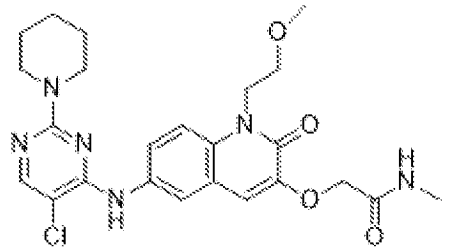
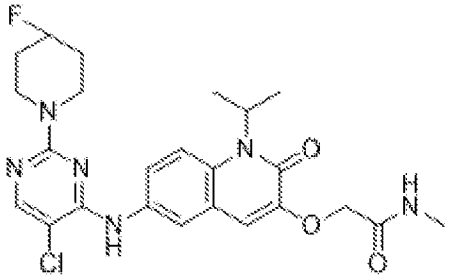
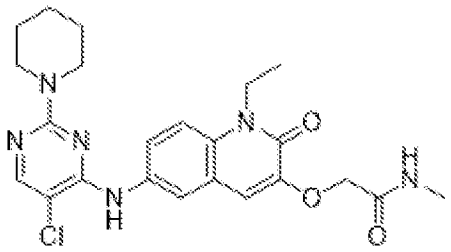
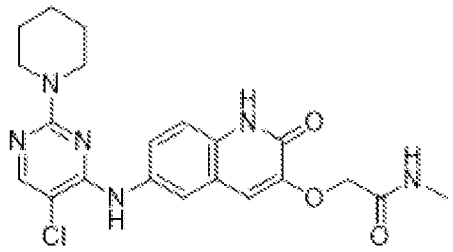

,

,

,

,

,

,

или

.

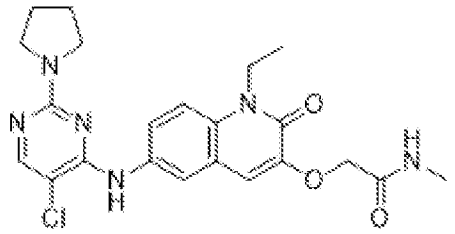
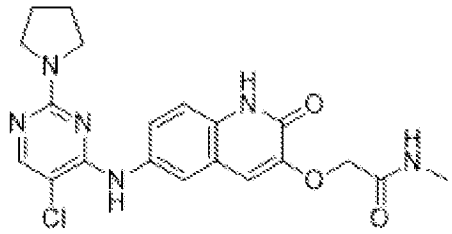
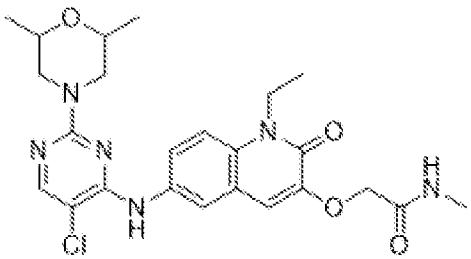
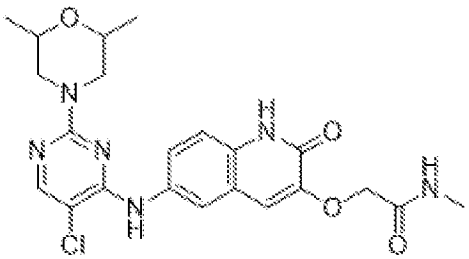
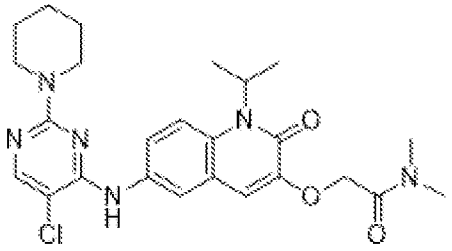
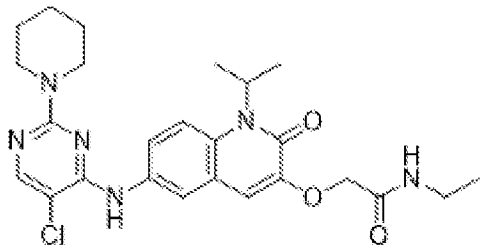
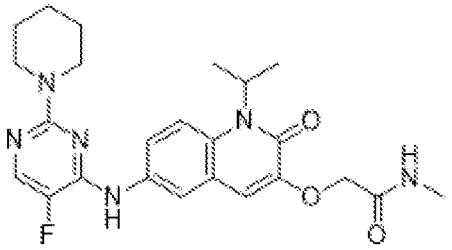
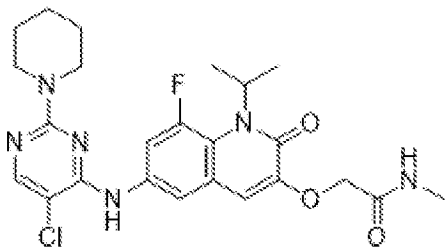
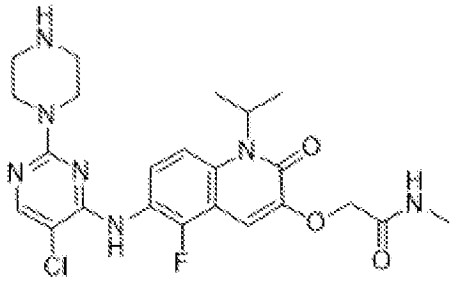
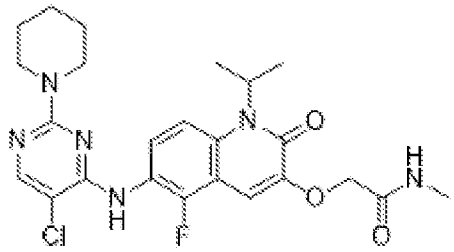
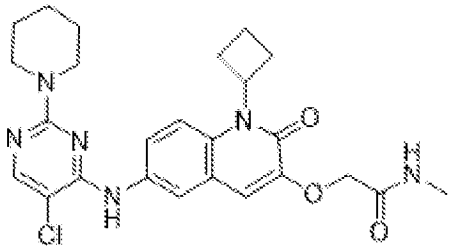
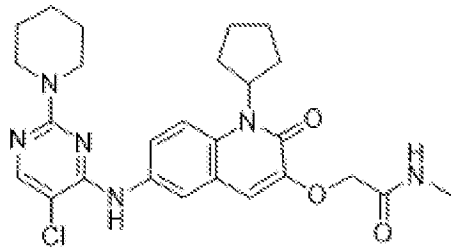
[00166] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из


,

,

,

,

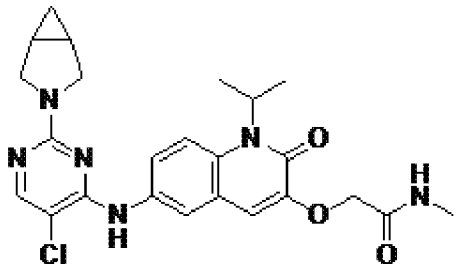
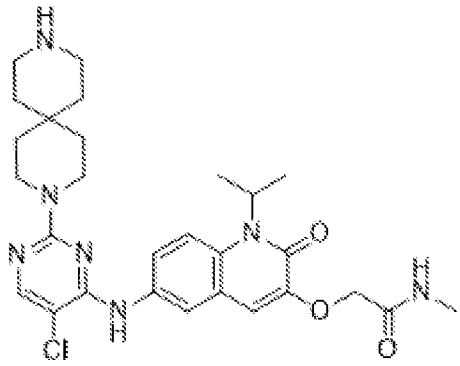
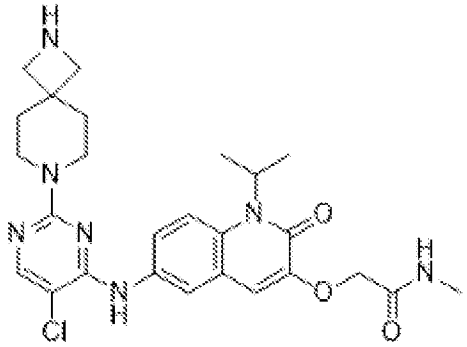
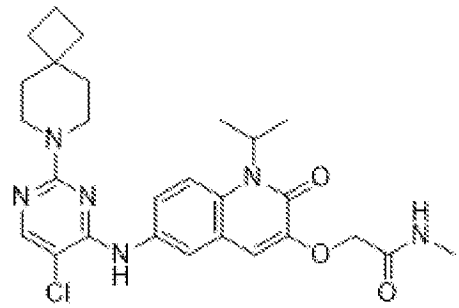
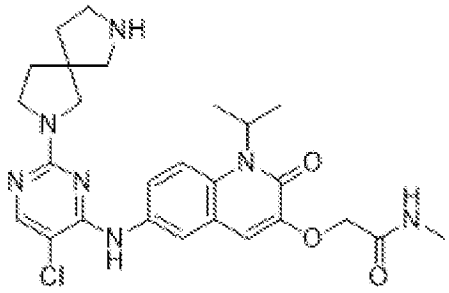
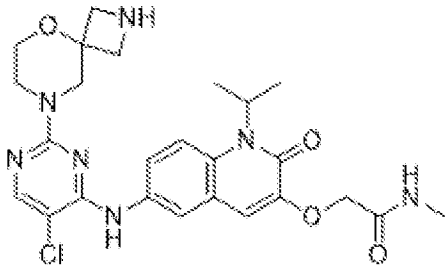
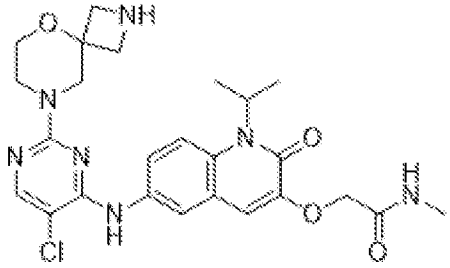

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[00167] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из

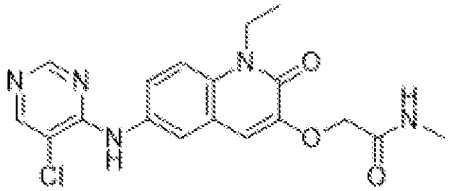
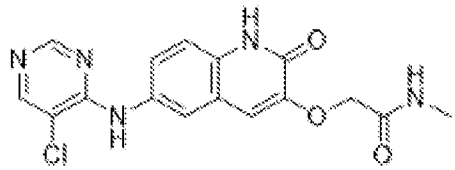
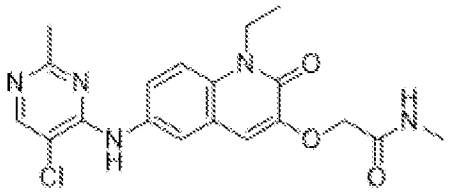
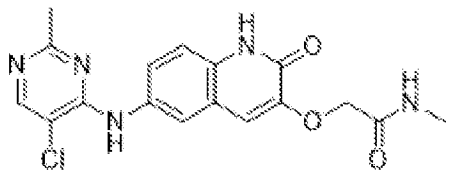

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

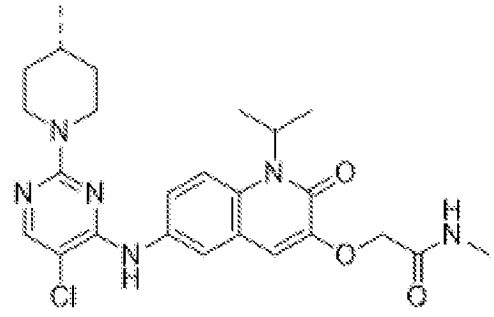

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[00168] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из

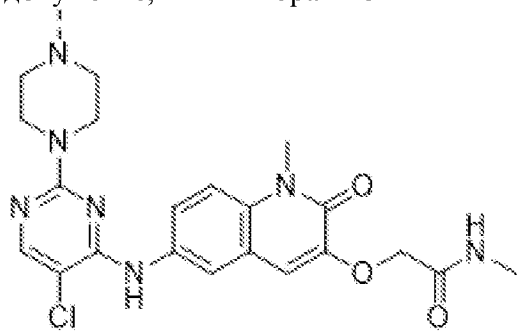
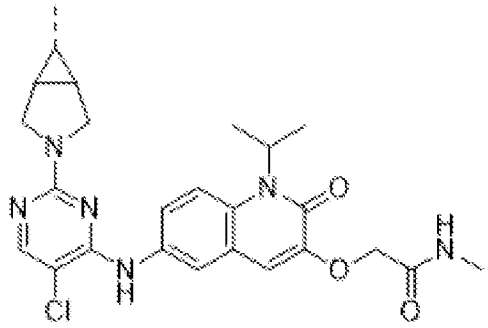

,

,

,

,

,

или

.

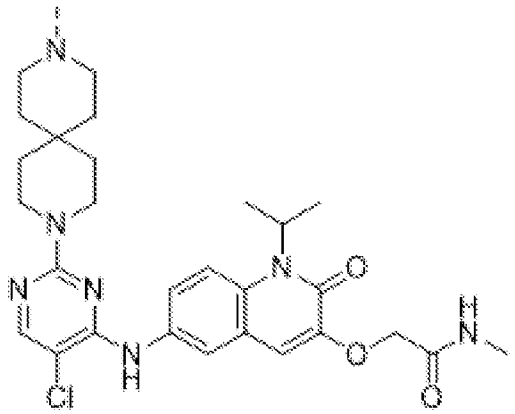
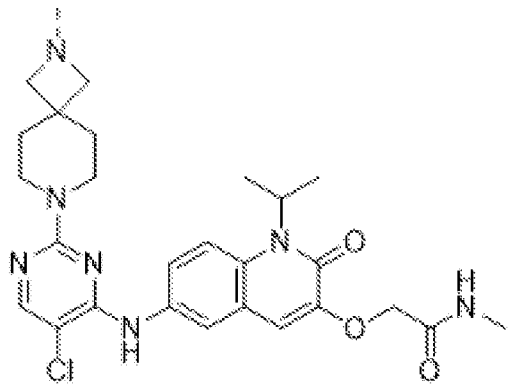
[00169] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из

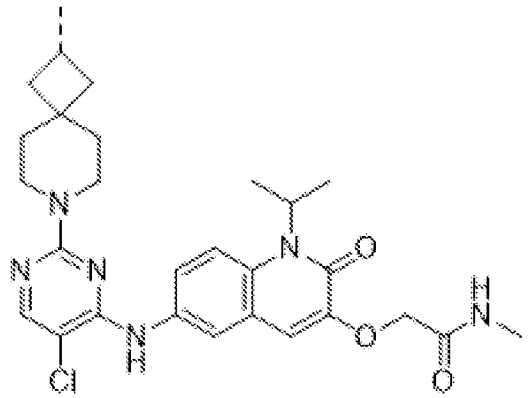
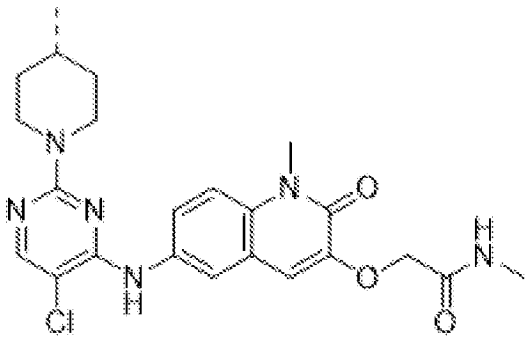

,

,

или

.

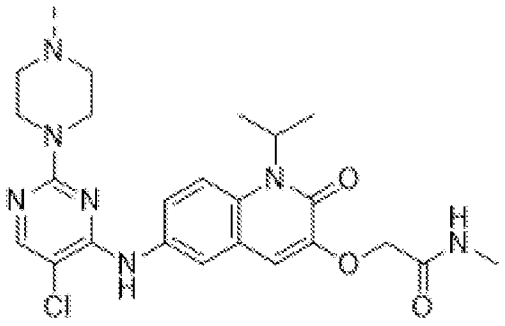
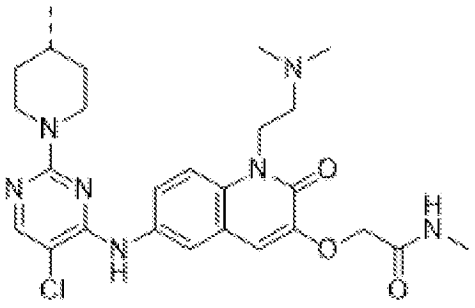
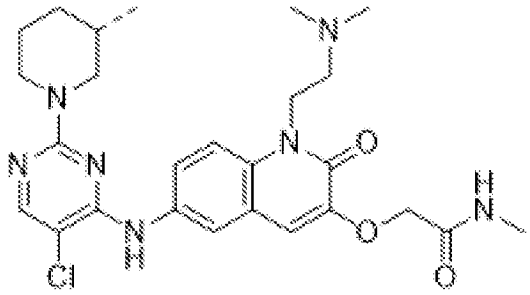
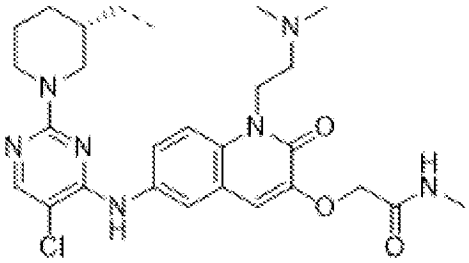
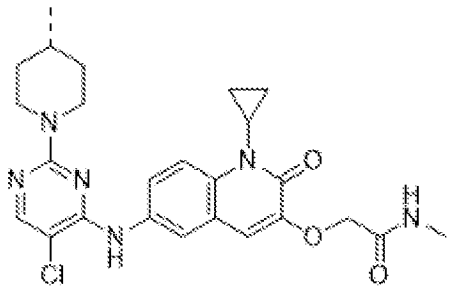
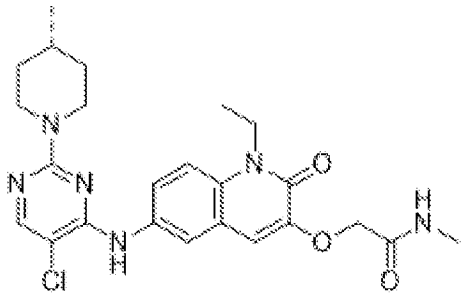
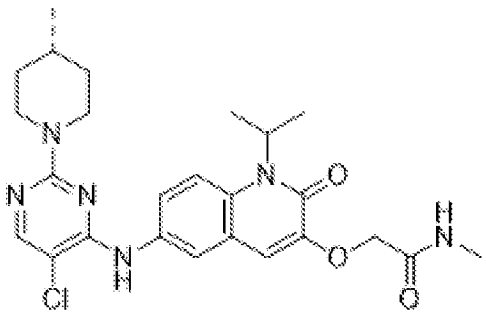
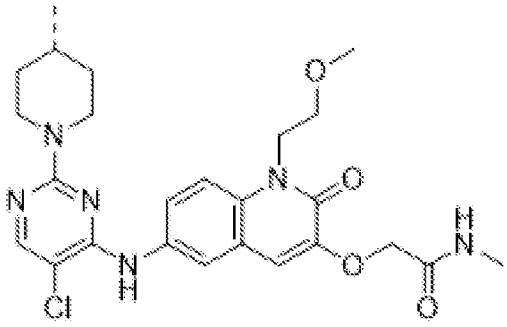
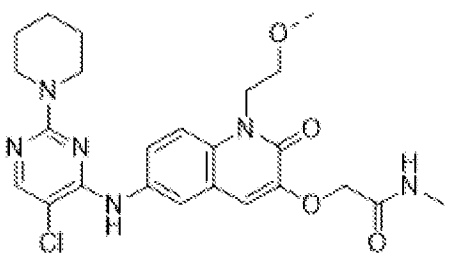
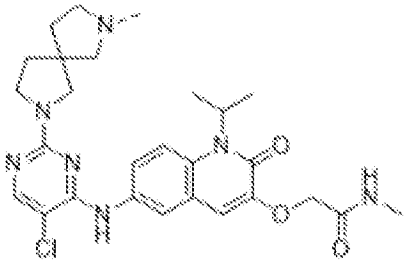
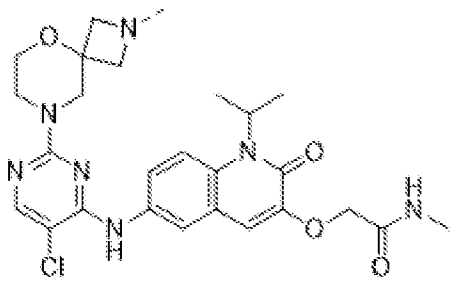
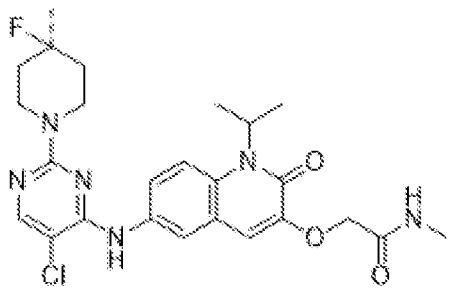
[00170] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM представлен  , где ⋰ в PTM обозначает точку присоединения к L.

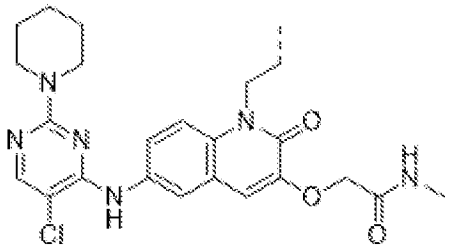
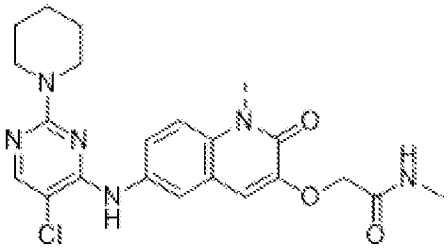
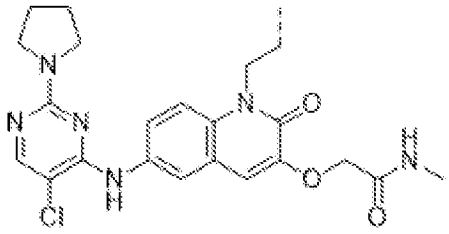
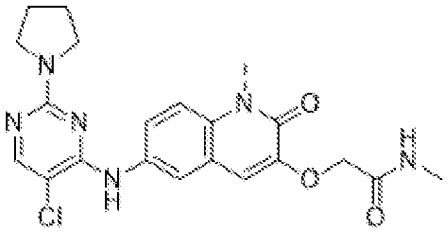
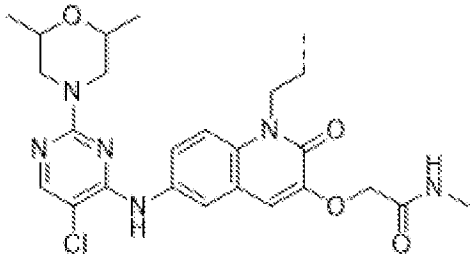
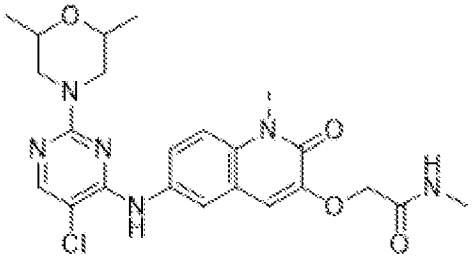
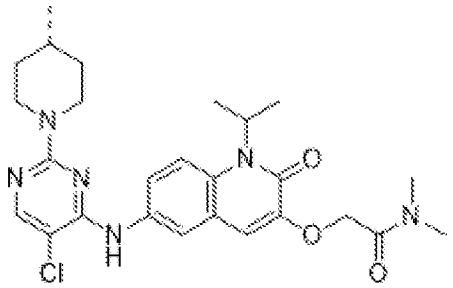
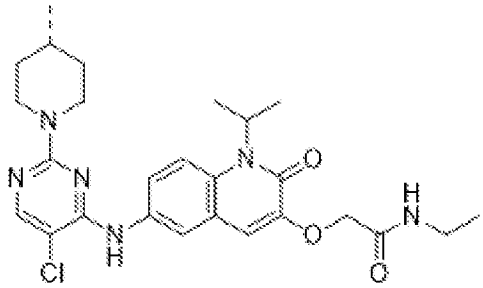
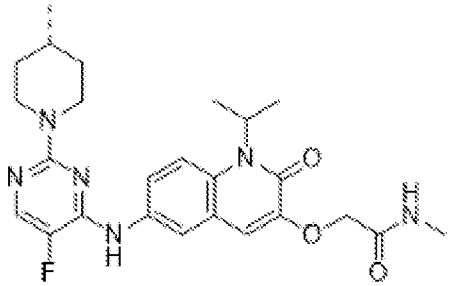
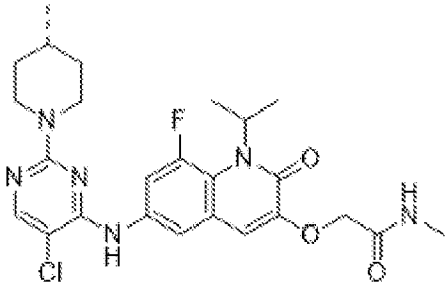
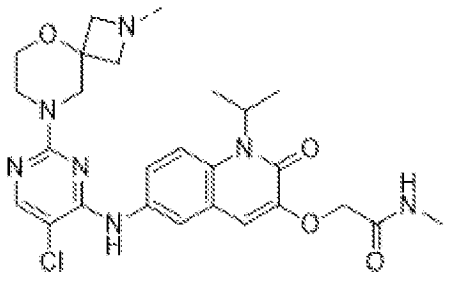
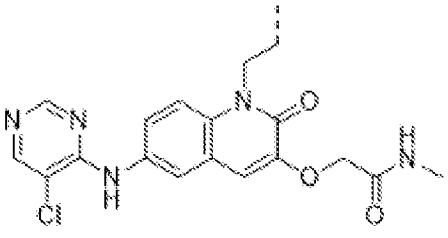
[00171] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из

 ,  ,

 ,  ,

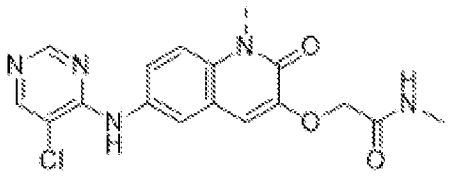
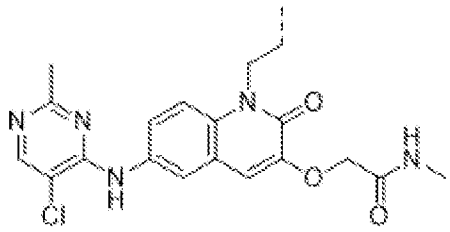
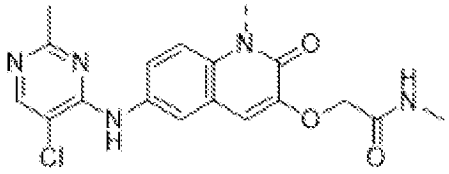
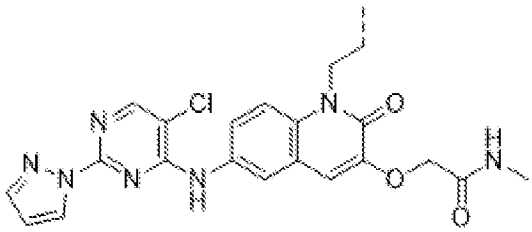
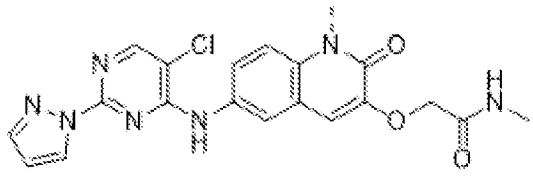
 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

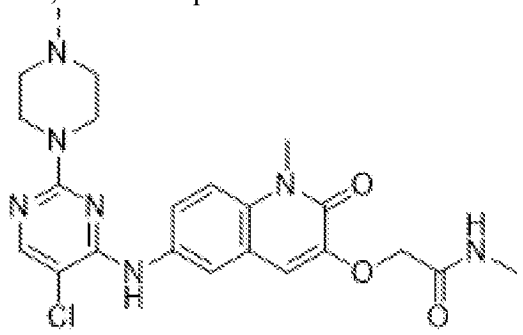
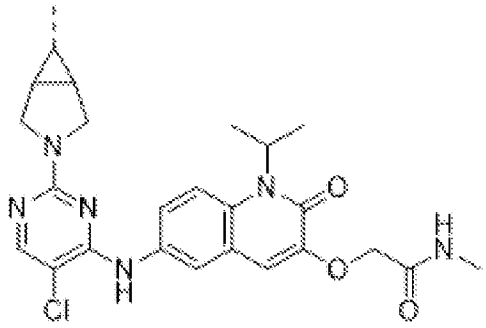
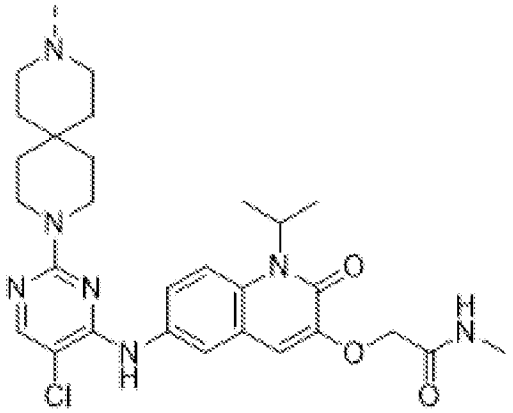
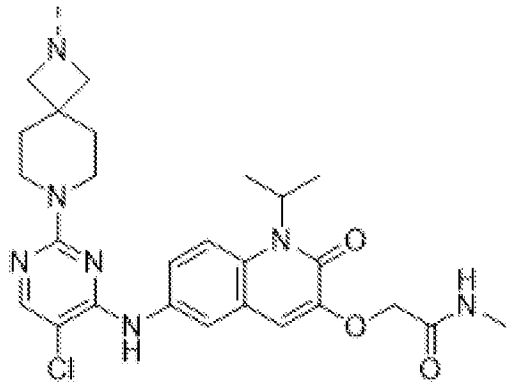
,

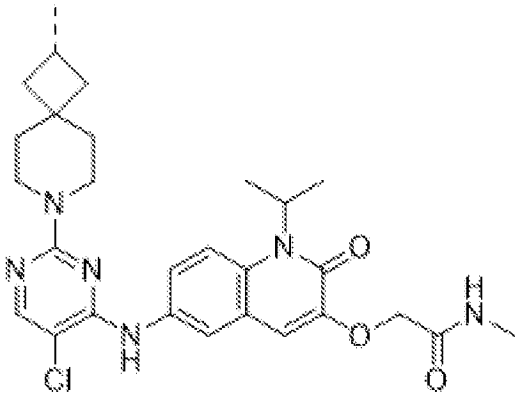
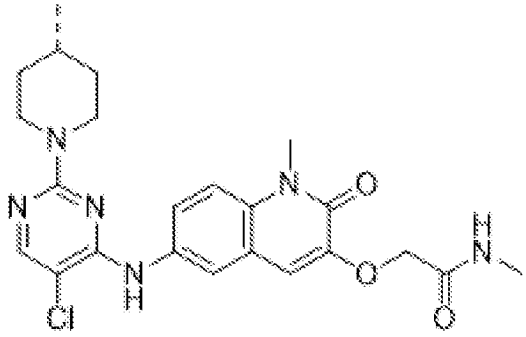
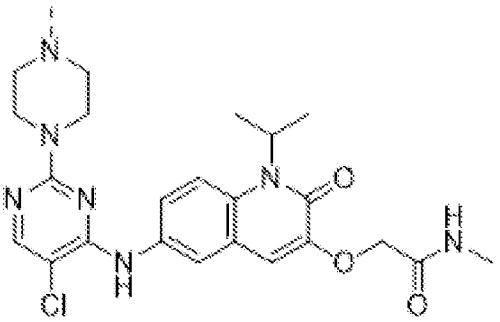
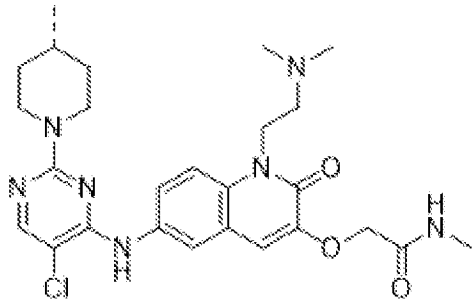
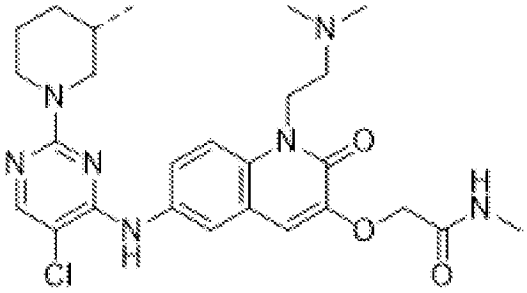
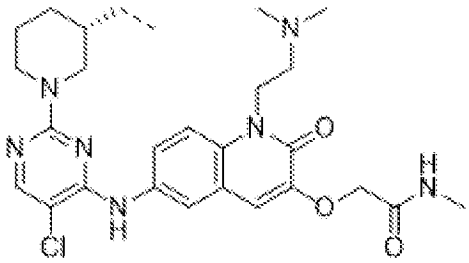
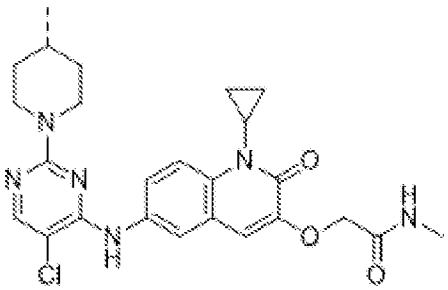
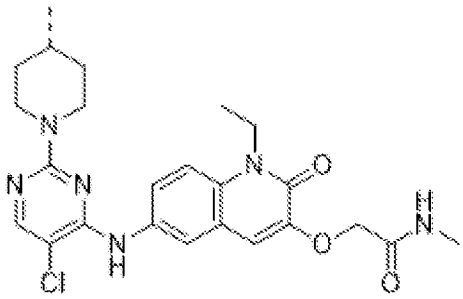
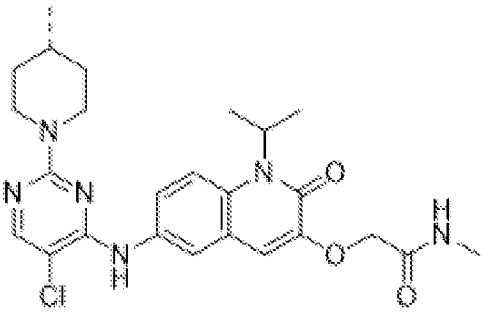
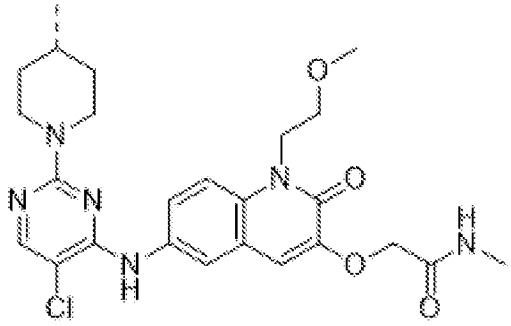
,

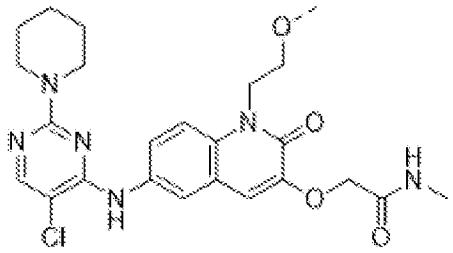
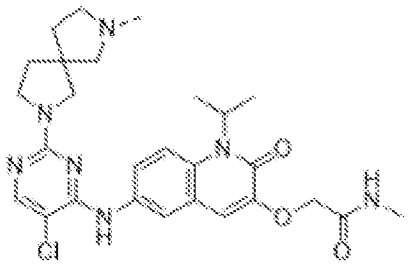
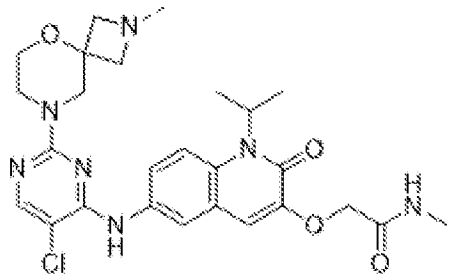
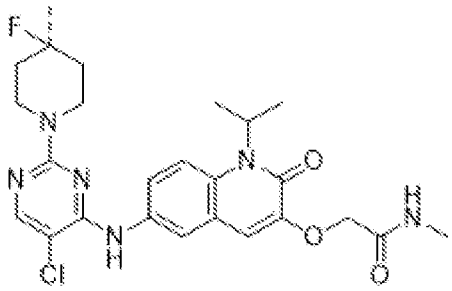
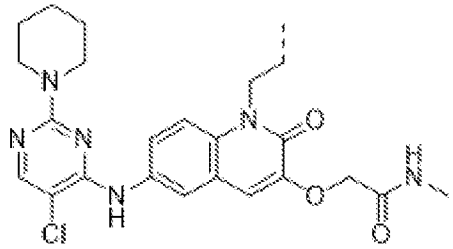
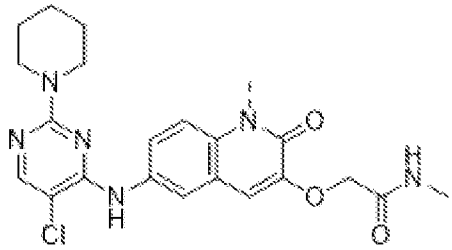
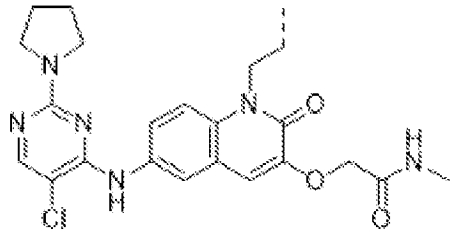
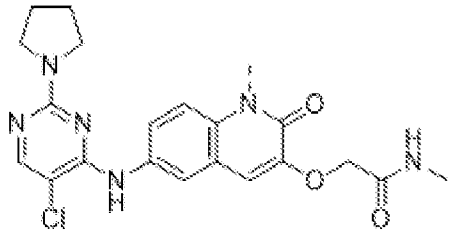
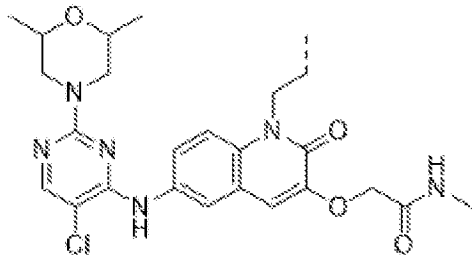
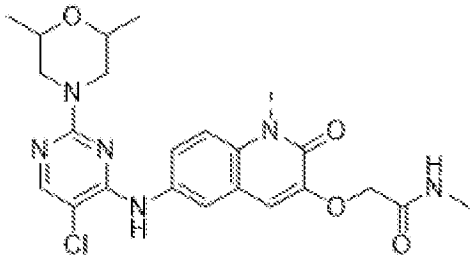
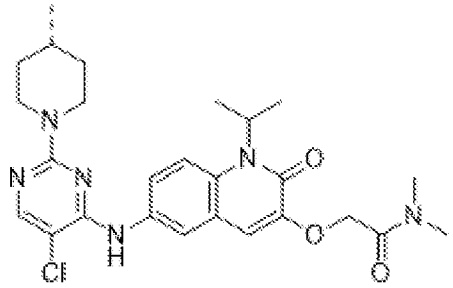
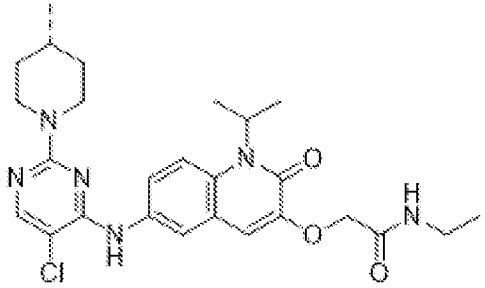

,

,

,

или

,

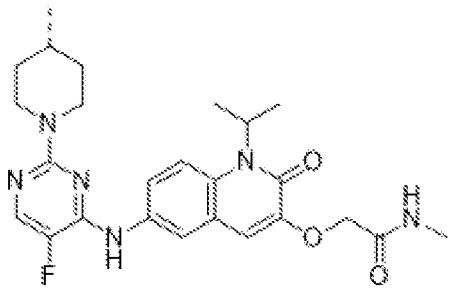
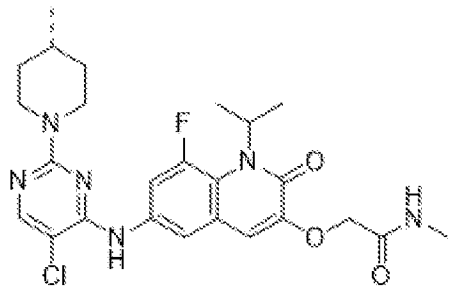
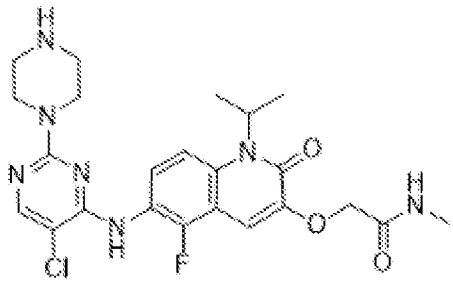
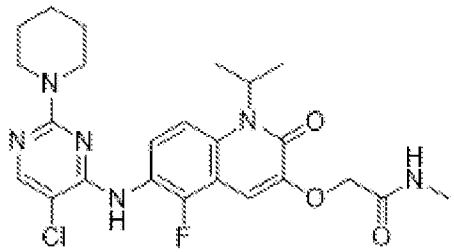
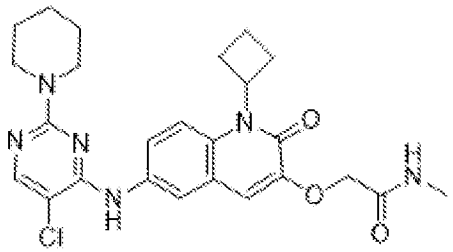
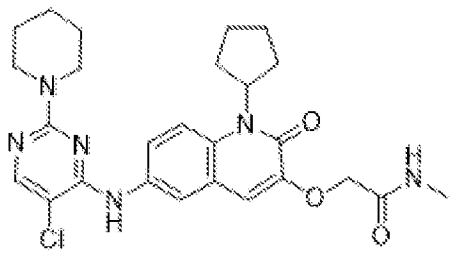
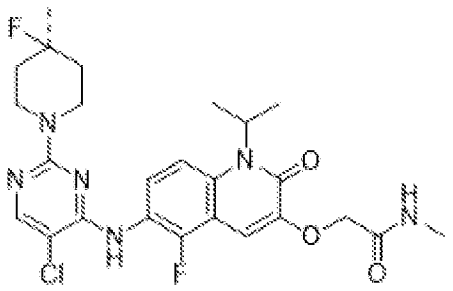
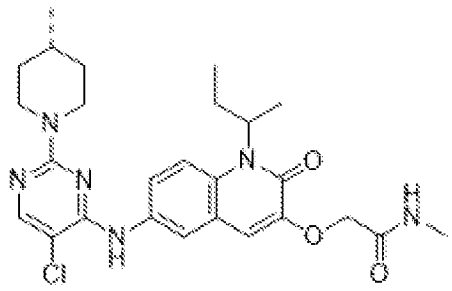
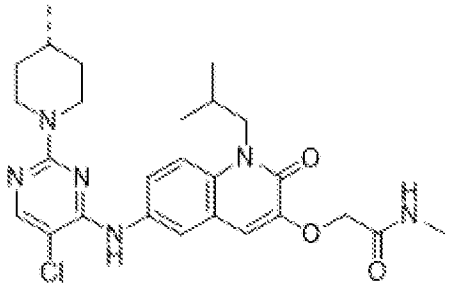
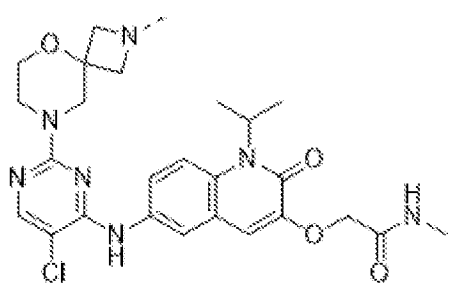
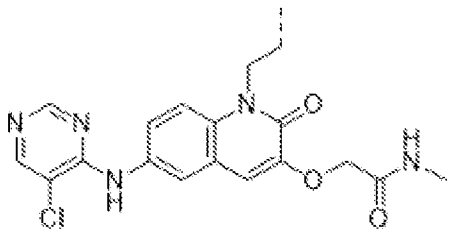
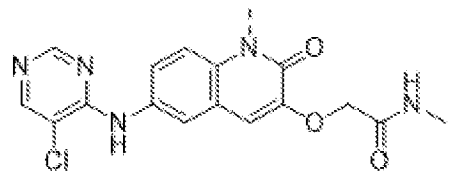
где ⟋ в PTM обозначает точку присоединения к L.

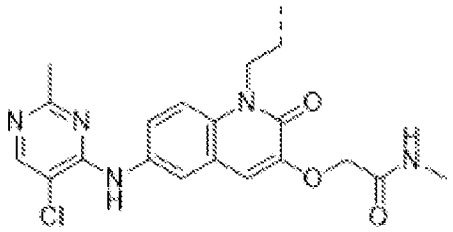
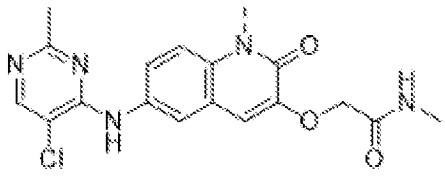
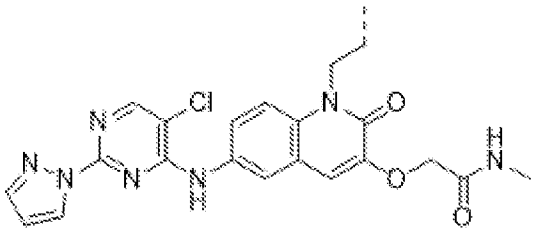
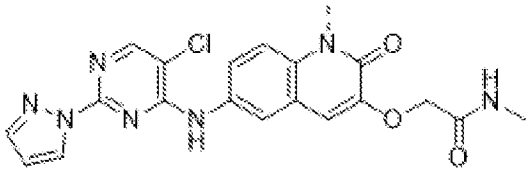
[00172] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

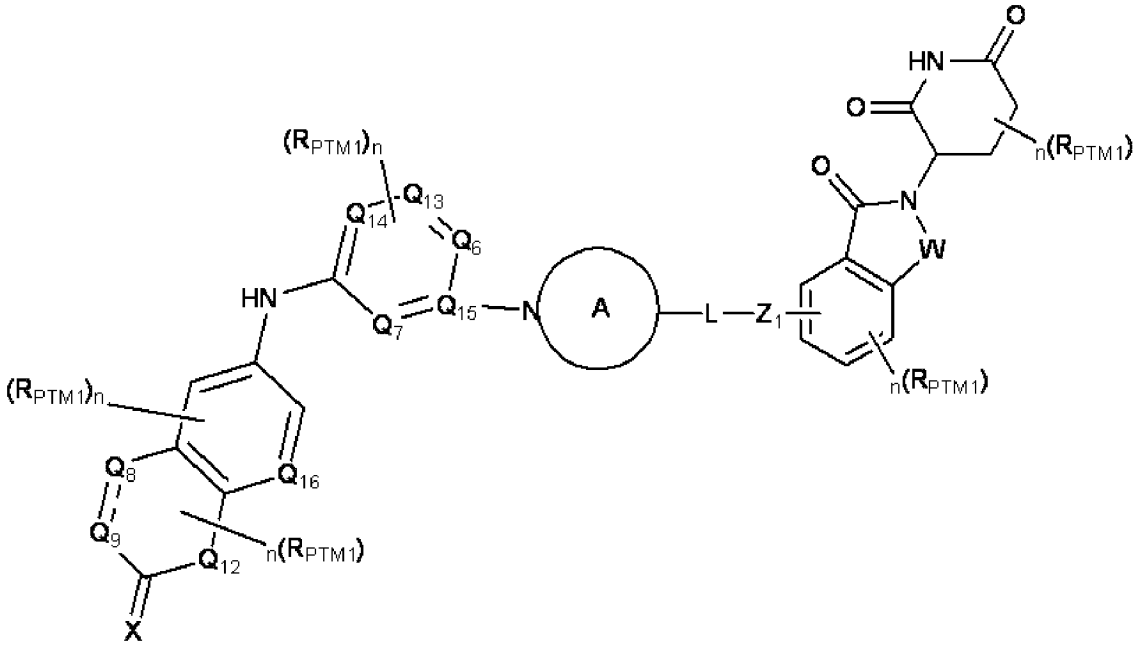

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

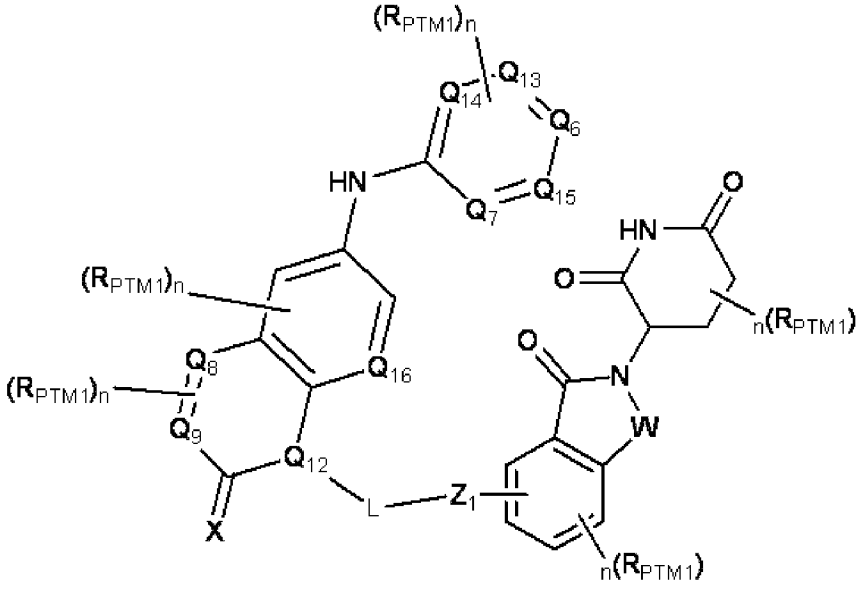

,

,

или

,

где ⁻ в PTM обозначает точку присоединения к линкерной группе (L) или ULM.

[00173] Бифункциональное соединение, представленное



(BFMI) или



(BFMII),

где

каждый из R_{PTM1}, Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, Q_{15}, Q_{16}, n, W и L является таким, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе;

A представляет собой необязательно замещенный N-гетероциклил (например, включает необязательно замещенный 3-12- или 4-7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный моноциклический или бициклический C_{3-12}гетероциклоаолкил; необязательно замещенный по меньшей мере одним OH, галогеном (таким как F, Cl, Br), C1-C5алкилом (таким как метил), =O, NH_2 или их комбинацией; или их комбинацию); и

Z_1 представляет собой группу R в CLM, описанную в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, которую модифицируют с возможностью ковалентного связывания с L, причем такая группа выбрана из -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, атома углерода, общего с циклической группой в L, или атома азота, общего с циклической группой в L.

Терапевтические композиции

[00174] Фармацевтические композиции, содержащие комбинации эффективного количества по меньшей мере одного бифункционального соединения, описанного в данном документе, и одного или более из соединений, описанных далее в данном документе, все в эффективных количествах, в комбинации с фармацевтически эффективным количеством носителя, добавки или вспомогательного вещества, представляют собой дополнительный аспект настоящего изобретения.

[00175] В настоящее изобретение включены, где применимо, композиции, содержащие фармацевтически приемлемые соли, в частности, соли присоединения кислоты или основания соединений, описанных в данном документе. Кислоты, которые применяются для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты вышеуказанных основных соединений, пригодных в соответствии с данным аспектом, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как, среди многих других, гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, ацетатные, лактатные, цитратные, кислые цитратные, тартратные, битартратные, сукцинатные, малеатные, фумаратные, глюконатные, сахаратные, бензоатные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные [т. е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3 нафтоат)] соли.

[00176] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания также могут применяться для получения фармацевтически приемлемых форм солей соединений или производных в соответствии с настоящим изобретением. Химические основания, которые можно применять в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по настоящему изобретению, которые имеют кислотную природу, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с

такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, среди прочих, без ограничения соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция, цинка и магния), аммониевые или водорастворимые соли присоединения амина, такие как N-метилглюкаминовые (меглюминовые) и низшие алканоламмониевые, а также другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

[00177] Соединения, описанные в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одной дозой или разделенными дозами пероральным, парентеральным или местным путями. Введение активного соединения может варьироваться от непрерывного (внутривенное вливание) до нескольких пероральных введений в день (например, Q.I.D.) и среди прочих путей введения может включать пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (которое может включать средство, способствующее проникновению), трансбуккальное, подъязычное и суппозиторное введение. Таблетки для перорального применения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, также можно применять для увеличения биодоступности соединений при введении пероральным путем. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от фармакокинетики конкретного выбранного средства, а также тяжести заболевания у пациента. Также можно применять введение соединений в соответствии с настоящим изобретением в виде спреев, распылителей или аэрозолей для интраназального, интратрахеального или ингаляционного введения. Следовательно, настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в формах с немедленным высвобождением, с высвобождением через определенные промежутки времени или с замедленным или контролируемым высвобождением. Формы с замедленным или контролируемым высвобождением предпочтительно вводятся перорально, но также в суппозиторной и трансдермальной или других формах для местного применения. Внутримышечные инъекции в липосомной форме также можно применять для контроля или замедления высвобождения соединения в месте инъекции.

[00178] Композиции, описанные в данном документе, можно составлять традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, а также их можно вводить в виде составов с контролируемым высвобождением. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно применять в данных фармацевтических композициях, включают без ограничения иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного

происхождения, воду, соли или электролиты, такие как проламинсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00179] Композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Применяемый в данном документе термин «парентеральный» включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интрастернальной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. Композиции предпочтительно вводятся перорально, интраперитонеально или внутривенно.

[00180] Стерильные формы композиций для введения путем инъекции, описанных в данном документе, могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Данные суспензии можно составлять в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для введения путем инъекции также может представлять собой стерильные раствор или суспензию для введения путем инъекции в нетоксичных разбавителе или растворителе, приемлемых для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами-носителями и растворителями, которые можно использовать, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их производные, представляющие собой глицериды, являются применимыми для получения препаратов для введения путем инъекции, также как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующее средство, представляющее собой длинноцепочечный спирт, такой как указанный в фармакопее Швейцарии или подобный спирт.

[00181] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, водных суспензиях или растворах. В случае таблеток для перорального применения общепринятые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если

для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять определенные подсластители, ароматизаторы или красящие средства.

[00182] В качестве альтернативы, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Их можно получать посредством смешивания средства с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00183] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить местно. Подходящие составы для местного применения легко получить для каждой из этих областей или органов. Местное применение по отношению к нижнему отделу кишечника можно осуществлять с помощью состава, представляющего собой ректальный суппозиторий (см. выше), или подходящего состава для введения с помощью клизмы. Также можно применять приемлемые для местного применения трансдермальные пластыри.

[00184] Для видов местного применения фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают без ограничения минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, соединение, представляющее собой пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. В определенных предпочтительных аспектах настоящего изобретения соединения можно наносить в виде покрытия на стент, который хирургическим путем имплантируется пациенту, для предотвращения окклюзии в стенте у пациента или снижения вероятности ее возникновения.

[00185] В качестве альтернативы, фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00186] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в виде тонкодисперсных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением pH или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением pH с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для путей

офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в форме мази, например, с вазелином.

[00187] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или посредством ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтического составления, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих средств.

[00188] Количество соединения в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, которое может быть объединено с материалами-носителями с получением единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от организма и заболевания, подлежащих лечению, конкретного способа введения. Предпочтительно композиции должны быть составлены таким образом, чтобы содержать от приблизительно 0,05 миллиграмма до приблизительно 750 миллиграмм или больше, более предпочтительно от приблизительно 1 миллиграмма до приблизительно 600 миллиграмм и еще более предпочтительно от приблизительно 10 миллиграмм до приблизительно 500 миллиграмм активного ингредиента отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним другим соединением в соответствии с настоящим изобретением.

[00189] Также следует понимать, что конкретный режим дозирования и лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от ряда факторов, в том числе от активности конкретного используемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и мнения лечащего врача, а также тяжести конкретного заболевания или состояния, подлежащих лечению.

[00190] Пациента или субъекта, нуждающихся в терапии с применением соединений в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно лечить путем введения пациенту (субъекту) эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, в том числе его фармацевтически приемлемых солей, сольватов или полиморфов, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, либо отдельно, либо в комбинации с другими известными терапевтическими средствами, определенными далее в данном документе.

[00191] Данные соединения можно вводить любым подходящим путем, например, перорально, парентерально, внутривенно, внутрикожно, подкожно или местно, в том числе трансдермально, в форме жидкости, крема, геля или твердой форме, или в форме аэрозоля.

[00192] Активное соединение включается в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества для требуемого показания, не вызывая серьезных токсических эффектов у пациента, получающего лечение. Предпочтительная

доза активного соединения для всех перечисленных в данном документе состояний находится в диапазоне от приблизительно 10 нг/кг до 300 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в день, чаще от 0,5 до приблизительно 25 мг на килограмм веса тела реципиента/пациента в день. Типичная доза для местного применения будет находиться в диапазоне, составляющем 0,01-5% вес/вес, в подходящем носителе.

[00193] Соединение удобно вводить в любой подходящей стандартной лекарственной форме, в том числе без ограничения лекарственной форме, содержащей менее 1 мг, 1-3000 мг, предпочтительно 5-500 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. Доза для перорального введения, составляющая приблизительно 25-250 мг, часто является подходящей.

[00194] Активный ингредиент предпочтительно вводится для достижения максимальных концентраций активного соединения в плазме крови, составляющих приблизительно 0,00001-30 мМ, предпочтительно приблизительно 0,1-30 мкМ. Этого можно достичь, например, посредством внутривенной инъекции раствора или состава активного ингредиента необязательно в солевом растворе или водной среде или введения активного ингредиента в виде болюса. Пероральное введение также является подходящим для достижения эффективных концентраций активного средства в плазме крови.

[00195] Концентрация активного соединения в составе лекарственного средства будет зависеть от значений скорости абсорбции, распределения, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что величины дозы также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением специалиста, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные в данном документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема заявляемой композиции или ее применения на практике. Активный ингредиент можно вводить за один раз или можно разделить на несколько меньших доз для введения с различными интервалами времени.

[00196] Композиции для перорального применения обычно будут содержать инертный разбавитель или съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение или его производное, представляющее собой пролекарство, можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы можно включать как часть композиции.

[00197] Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного типа: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное

вещество, такое как крахмал или лактоза, диспергирующее вещество, такое как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее средство, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, в дополнение к материалу вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать другие различные материалы, которые изменяют физическую форму лекарственной формы, например, покрытия из сахара, шеллака или кишечнорастворимых средств.

[00198] Активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде компонента настойки, суспензии, сиропа, облатки, жевательной резинки или т. п. Сироп может содержать, в дополнение к активным соединениям, сахарозу в качестве подсластителя и определенные консерванты, красители и красящие средства, а также вкусоароматические добавки.

[00199] Активное соединение или его фармацевтически приемлемые соли также можно смешивать с другими активными материалами, которые не влияют отрицательно на необходимое действие, или с материалами, которые дополняют необходимое действие, такие как противораковые средства, как описано в данном документе среди прочих. В определенных предпочтительных аспектах настоящего изобретения одно или более соединений в соответствии с настоящим изобретением вводят совместно с другим биологически активным средством, таким как противораковое средство или средство, способствующее заживлению ран, в том числе антибиотик, описанные далее в данном документе.

[00200] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и вещества для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, изготовленные из стекла или пластика.

[00201] При введении внутривенно предпочтительные носители представляют собой физиологический солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

[00202] В одном варианте осуществления активные соединения получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма,

такими как состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники.

[00203] Липосомные суспензии также могут представлять собой фармацевтически приемлемые носители. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811 (который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Например, липосомные составы можно получать посредством растворения подходящего(подходящих) липида(липидов) (такого как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахадоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают, оставляя тонкую пленку высушенного липида на поверхности контейнера. Затем водный раствор активного соединения вносят в контейнер. Затем контейнер вращают вручную для отделения липидного материала от стенок контейнера и диспергирования липидных агрегатов, за счет чего образуется липосомная суспензия.

Терапевтические способы

[00204] В дополнительном аспекте в описании предусмотрены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтические композиции модулируют разрушение белка у пациента или субъекта, например, у животного, такого как человек, и их можно применять для лечения или облегчения болезненных состояний или состояний, модулирование которых обеспечивается посредством разрушения белка.

[00205] Применяемые в данном документе термины «лечить», «осуществлять лечение» и «лечение» и т. д. относятся к любому действию, обеспечивающему пользу для пациента, которому могут вводиться соединения по настоящему изобретению, в том числе лечению любого болезненного состояния или состояния, модулируемого за счет белка, с которым связываются соединения по настоящему изобретению. Болезненные состояния или состояния, в том числе рак, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением, изложены в данном документе выше.

[00206] В описании представлены терапевтические композиции, описанные в данном документе, для обеспечения разрушения белков, представляющих интерес, для лечения или облегчения заболевания, например рака. В определенных дополнительных вариантах осуществления заболевание представляет собой множественную миелому. Таким образом, в другом аспекте в описании предусмотрен способ убиквитинирования/разрушения целевого белка в клетке. В определенных вариантах осуществления способ включает введение бифункционального соединения, описанного в

данном документе, содержащего, например, ULM и PTM, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, описанного далее в данном документе, где ULM связан с PTM, и при этом ULM распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, такую как E3-убиквитинлигаза, в том числе цереблон), и PTM распознает целевой белок таким образом, что при размещении целевого белка в непосредственной близости от убиквитинлигазы будет происходить разрушение целевого белка, что, таким образом, приводит к разрушению целевого белка/подавлению его эффектов и контролю уровней белка. Контроль уровней белка, предоставляемый настоящим изобретением, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, модулируемого за счет целевого белка, посредством снижения уровня данного белка в клетке, например, клетке пациента. В определенных вариантах осуществления способ включает введение эффективного количества соединения, описанного в данном документе, необязательно включающего фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель, вспомогательное средство, другое биологически активное средство или их комбинацию.

[00207] В дополнительных вариантах осуществления в описании предусмотрены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома 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 приемлемые вспомогательное вещество, носитель, вспомогательное средство, другое биологически активное средство или их комбинацию, где композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения или их симптома у субъекта.

[00208] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, заболевание или нарушение ассоциировано с аномальной экспрессией и/или активностью BCL6.

[00209] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, заболевание или нарушение представляет собой рак, ассоциированный с аномальной экспрессией и/или активностью BCL6.

[00210] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, заболевание или нарушение ассоциировано с накоплением и агрегацией BCL6.

[00211] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, заболевание или нарушение представляет собой рак, ассоциированный с накоплением и агрегацией BCL6.

[00212] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[00213] В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения пациента-человека, нуждающегося в модулировании болезненного

состояния или состояния за счет белка, где разрушение данного белка будет оказывать терапевтический эффект у пациента, при этом способ включает введение нуждающемуся пациенту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другим биологически активным средством. Болезненное состояние или состояние может представлять собой заболевание, вызываемое микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, гриб, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, которое вызвано сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

[00214] Термин «болезненное состояние или состояние» применяется для описания любого болезненного состояния или состояния, где происходит нарушение регуляции белка (т. е. количество белка, экспрессируемого у пациента, повышено), и где разрушение одного или более белков у пациента может обеспечивать благоприятную терапию или облегчение симптомов у пациента, нуждающегося в этом. В определенных случаях болезненное состояние или состояние можно излечить.

[00215] Болезненные состояния или состояния, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, астму, аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, различные виды рака, цилиопатии, расщепленное небо, диабет, заболевание сердца, гипертонию, воспалительное заболевание кишечника, задержку умственного развития, расстройство настроения, ожирение, рефракционную аномалию, бесплодие, синдром Ангельмана, болезнь Канавана, целиакию, болезнь Шарко-Мари-Тута, муковисцидоз, мышечную дистрофию Дюшенна, гемохроматоз, гемофилию, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, фенилкетонурию, поликистозное заболевание почек, синдром Прадера-Вилли (PKD1) или 4 (PKD2), серповидноклеточное заболевание, болезнь Тея-Сакса, синдром Тернера.

[00216] Термин «неоплазия» или «рак» применяется на всем протяжении настоящего описания для описания патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т. е. аномальной ткани, которая растет посредством клеточной пролиферации, часто более быстро, чем нормальная ткань, и продолжает расти после прекращения действия стимулов, которые инициировали новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью, и большинство из них распространяются в окружающие ткани, метастазируют в несколько мест и вероятно вернутся вновь после попытки удаления и обусловят смерть пациента, если их не лечить должным образом. Применяемый в данном документе термин «неоплазия» применяется для описания всех раковых болезненных состояний, и он включает или охватывает патологический процесс, ассоциированный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Иллюстративные виды рака, которые можно лечить с помощью соединений по

настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, включают плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, виды гепатоцеллюлярной карциномы, виды почечноклеточной карциномы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак головы, рак почки, рак печени, рак легкого, рак шеи, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка; лейкоз; доброкачественную лимфому, злокачественную лимфому, лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому, доброкачественную меланому, виды злокачественной меланомы, миелопролиферативные заболевания, виды саркомы, саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, виды миосаркомы, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, виды глиомы, виды астроцитомы, виды олигодендроглиомы, виды эпендимомы, виды глиобластомы, виды нейробластомы, виды ганглионевромы, виды ганглиоглиомы, виды медуллобластомы, опухоли из клеток шишковидного тела, виды менингиомы, виды менингеальной саркомы, виды нейрофибромы и виды шванномы, рак предстательной железы, рак матки, рак яичка, рак щитовидной железы, астроцитому, рак желудка, меланому, карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса, виды тератокарциномы, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), Т-клеточную лимфобластную лимфому (T-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз у взрослых, ALL из пре-В-клеток, виды лимфомы из пре-В-клеток, В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный ALL, ALL, положительный по филадельфийской хромосоме, CML, положительный по филадельфийской хромосоме, фолликулярную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, немелкоклеточный рак легкого.

[00217] Термин «биологически активное средство» применяется для описания средства, отличного от соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое применяется в комбинации с соединениями по настоящему изобретению в качестве средства с биологической активностью для содействия в осуществлении назначенной терапии, ингибирования и/или предупреждения/профилактики, для которых применяются соединения по настоящему изобретению. Предпочтительные биологически активные средства для применения в данном документе включают такие средства, которые обладают фармакологической активностью, подобной активности, для которой применяют или вводят соединения по настоящему изобретению, и включают, например, противораковые средства, противовирусные средства, особенно в том числе средства против HIV и средства против HCV, противомикробные средства, противогрибковые средства и т. д.

[00218] Термин «дополнительное противораковое средство» применяется для описания противоракового средства, которое можно объединять с соединениями в соответствии с настоящим изобретением для лечения рака. Такие средства включают, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб,

GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор TK EGFR, ингибитор киназы Aurora, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор TK EGFR, ингибитор IGFR-TK, антитело к HGF, ингибитор киназы PI3, ингибитор AKT, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор контрольной точки 1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Map-киназы (mek), антитело к ловушке VEGF, пеметрексед, эрлотиниб, дазатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолимумаб, эдотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанель, атрасентан, Xr 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, 5'-дезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-глутаминовую кислоту, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-,
динатриевую соль, гептагидрат, камптотецин, PEG-меченный иринотекан, тамоксифен, торемифена цитрат, анастразол, эксеместан, летрозол, DES (диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолилхинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, гозерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрола ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело к ABX-EGF, эрбитукс, EKB-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовую кислоту, вальпроевую кислоту, трихостатин A, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоглютетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину на основе бацилл Кальметта-Герена (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстилбестрол, эпирубицин, флударабин, флудрокортизон, флуоксиместерон, флутамид, гливек, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевую кислоту, фенилаланин мустард, урацил мустард, эстрамустин, алтретамин, флоксуридин, 5-дезоксиуридин, цитозинарабинозид, 6-

мекаптопурин, дезоксикоформицин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, гефитиниб, бортезимиб, паклитаксел, не содержащий кремофор паклитаксел, доцетаксел, эпитилон B, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-O-(2-гидроксиэтил)рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстим, дарбэпоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2a, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азацитидин, PEG-L-аспарагиназу, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью транс-ретиноевую кислоту, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммуноглобулин, азотистый иприт, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митотан, циклоспорин, липосомальный даунорубицин, аспарагиназу Edwina, стронций 89, касопитант, нетупитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, альпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, PEG-филграстим, эритропоэтин, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и их смеси.

[00219] Термин «средство против HIV» или «дополнительное средство против HIV» включает, например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), другие ингибиторы, отличные от нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (т. е. ингибиторы, которые не являются иллюстративными для настоящего изобретения), ингибиторы протеазы, ингибиторы слияния, среди прочих, иллюстративные соединения, которые могут включать, например, 3TC (ламивудин), AZT (зидовудин), (-)-FTC, ddI (диданозин), ddC (зальцитабин), абакавир (ABC), тенофовир (PMPA), D-D4FC (реверсет), D4T (ставудин), рацивир, L-FddC, L-FD4C, NVP (невирапин), DLV (делавирдин), EFV (эфавиренз), SQVM (саквинавира мезилат), RTV (ритонавир), IDV (индинавир), SQV (саквинавир), NFV (нелфинавир), APV (ампренавир), LPV (лопинавир), ингибиторы слияния, такие как T20, среди прочих, фузеон и их смеси, в том числе соединения против HIV, находящиеся в настоящее время на клинических испытаниях или в разработке.

[00220] Другие средства против HIV, которые можно применять при совместном введении с соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают,

например, другие NNRTI (т. е. отличные от NNRTI, соответствующих настоящему изобретению) и могут быть выбраны из группы, состоящей из невирапина (BI-R6-587), делавирдина (U-90152S/T), эфавиренза (DMP-266), UC-781 (N-[4-хлор-3-(3-метил-2-бутенилокси)фенил]-2-метил-3-фуранкарботиамид), этравирина (TMC125), тровирдина (Ly300046.HCl), MKC-442 (эмивирин, коактинон), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, рилпивирина (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, байкалина (TJN-151), ADAM-II (метил-3',3'-дихлор-4',4"-диметокси-5',5"-бис(метоксикарбонил)-6,6-дифенилгексеноат), метил-3-бром-5-(1-5-бром-4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)гепт-1-енил)-2-метоксибензоата (аналог алкенилдиарилметана, аналог Adam), (5-хлор-3-(фенилсульфинил)-2'-индолкарбоксамид), AAP-BHAP (U-104489 или PNU-104489), каправирина (AG-1549, S-1153), атевирдина (U-87201E), ауринтрикарбоновой кислоты (SD-095345), 1-[(6-циано-2-индолил)карбонил]-4-[3-(изопропиламино)-2-пиридинил]пиперазина, 1-[5-[[N-(метил)метилсульфониламино]-2-индолилкарбонил-4-[3-(изопропиламино)-2-пиридинил]пиперазина, 1-[3-(этиламино)-2-[пиридинил]-4-[(5-гидрокси-2-индолил)карбонил]пиперазина, 1-[(6-формил-2-индолил)карбонил]-4-[3-(изопропиламино)-2-пиридинил]пиперазина, 1-[[5-(метилсульфонилокси)-2-индоил)карбонил]-4-[3-(изопропиламино)-2-пиридинил]пиперазина, U88204E, бис(2-нитрофенил)сульфона (NSC 633001), каланолида A (NSC675451), каланолида B, 6-бензил-5-метил-2-(циклогексилокси)пиримидин-4-она (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, фоскарнета (фоскавир), HEPT (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)тимин), HEPT-M (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(3-метилфенил)тио)тимин), HEPT-S (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)-2-тиотимин), инофиллума P, L-737,126, мишеламина A (NSC650898), мишеламина B (NSC649324), мишеламина F, 6-(3,5-диметилбензил)-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-5-изопропилурацила, 6-(3,5-диметилбензил)-1-(этиоксиметил)-5-изопропилурацила, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), олтипраза (4-метил-5-(пиразинил)-3H-1,2-дитиол-3-тиона), N-{2-(2-хлор-6-фторфенэтил]-N'-(2-тиазолил)тиомочевины (Cl, F производное PETT), N-{2-(2,6-дифторфенэтил]-N'-[2-(5-бромпиридил)]тиомочевины {производное PETT), N-{2-(2,6-дифторфенэтил]-N'-[2-(5-метилпиридил)]тиочевины {пиридилпроизводное PETT), N-[2-(3-фторфуранил)этил]-N'-[2-(5-хлорпиридил)]тиомочевины, N-[2-(2-фтор-6-этоксифенэтил)]-N'-[2-(5-бромпиридил)]тиомочевины, N-(2-фенэтил)-N'-(2-тиазолил)тиомочевины (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-дифторбензоксазол-2-ил)этил}-5-этил-6-метил(пипридин-2(1H)-тиона (производное 2-пиридинона), 3-[[(2-метокси-5,6-диметил-3-пиридил)метил]амин]-5-этил-6-метил(пипридин-2(1H)-тиона, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (ловирид), R90385, S-2720, сурамина натрия, TBZ (тиазолобензимидазол, NSC 625487), тиазолоизоиндол-5-она, (+)(R)-9b-(3,5-диметилфенил-2,3-дигидротиазоло[2,3-a]изоиндол-5(9bH)-она, тивирапина (R86183), UC-38 и UC-84, среди прочих.

[00221] Термин «фармацевтически приемлемая соль» применяется на всем протяжении данного описания для описания, где применимо, солевой формы одного или

более из соединений, описанных в данном документе, которые присутствуют для повышения растворимости соединения в желудочных соках желудочно-кишечного тракта пациента с целью способствовать растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где применимо. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, такие как калий и натрий, щелочноземельных металлов, такие как кальциевые, магниевые и аммониевые соли, среди многих других кислот и оснований, хорошо известных в области фармацевтики. Натриевые и калиевые соли являются особенно предпочтительными как соли, нейтрализующие фосфаты, в соответствии с настоящим изобретением.

[00222] Термин «фармацевтически приемлемое производное» применяется на всем протяжении данного описания для описания любой фармацевтически приемлемой формы пролекарства (такой как сложный эфир, амид, другая группа пролекарства), которая при введении пациенту обеспечивает непосредственно или опосредованно соединение по настоящему изобретению или активный метаболит соединения по настоящему изобретению.

Общие подходы к синтезу

[00223] Для осуществления на практике синтеза и оптимизации бифункциональных молекул, описанных в данном документе, можно найти решение в постадийном или модульном способе. Например, идентификация соединений, которые связываются с целевыми молекулами, может предусматривать операции скрининга с высокой или средней пропускной способностью, если подходящие лиганды не являются непосредственно доступными. Не редки случаи, когда исходные лиганды требуют циклов итерационного проектирования и оптимизации для улучшения субоптимальных аспектов, идентифицированных с помощью данных из подходящих in vitro и фармакологических и/или ADMET анализов. Часть операции оптимизации/SAR будет заключаться в тестировании положений лиганда, которые допускают замещение и которые могут быть подходящими местами для присоединения химических групп линкера, ранее указанного в данном документе. Если доступны кристаллографические или ЯМР данные о структуре, их можно применять для фокусирования на таком синтетическом усилии.

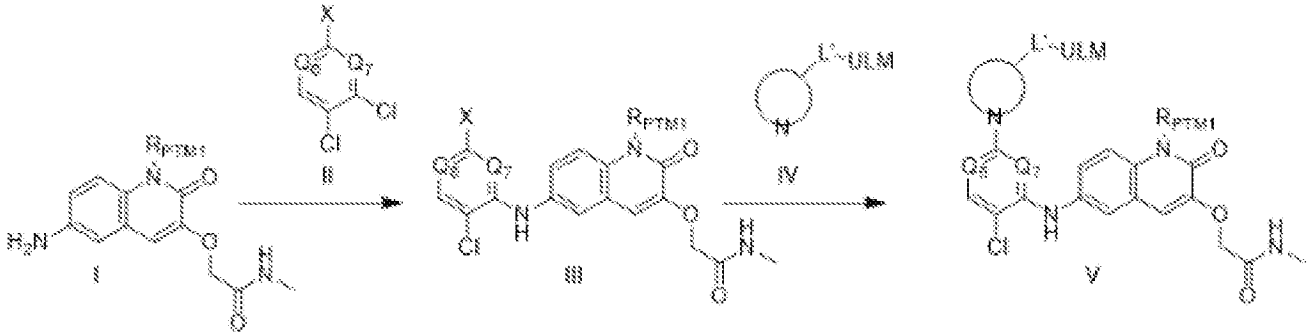
[00224] Очень похожим образом можно идентифицировать и оптимизировать лиганды для E3-лигазы, т. е. ULM//CLM.

[00225] Имея в своем распоряжении PTM и ULM (например, CLM) специалист в данной области техники может применять известные способы синтеза для их комбинирования с линкерным фрагментом или без него. Линкерные фрагменты можно синтезировать в диапазоне составов, значений длины и эластичности и функционализировать так, что группы PTM и ULM могут быть присоединены последовательно к дальним концам линкера. Таким образом, можно создать и профилировать библиотеку бифункциональных молекул в фармакологических исследованиях и ADMET/PK анализах in vitro и in vivo. Как и с группами PTM и ULM,

конечные бифункциональные молекулы можно подвергать циклам итерационного проектирования и оптимизации с целью определения молекул с необходимыми свойствами.

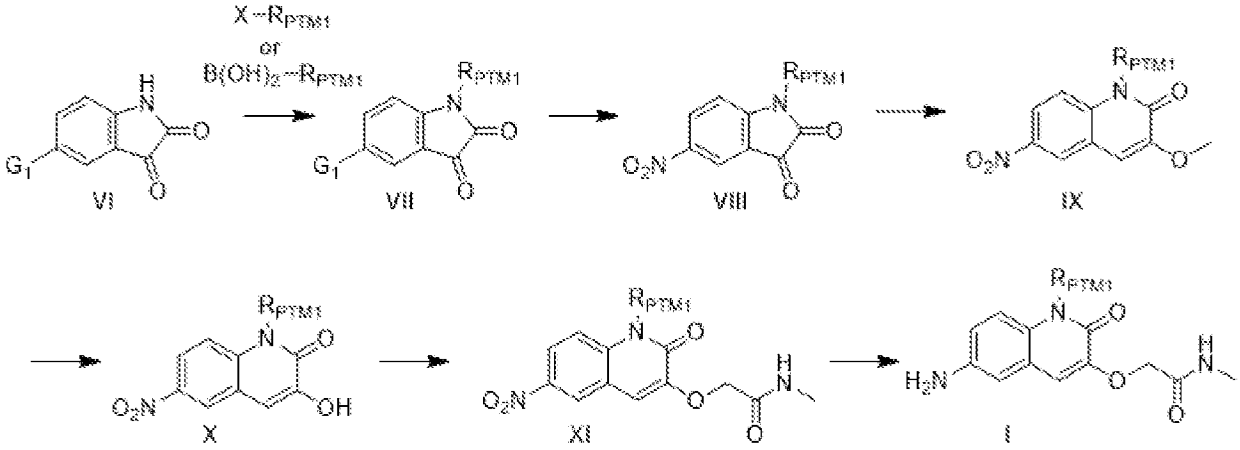
[00226] В некоторых случаях могут быть необходимы стратегии введения защитной группы и/или взаимопревращения функциональных групп (FGI) для способствования получению необходимых веществ. Данные химические способы широко известны химику, специализирующемуся в области органического синтеза, и множество способов можно найти в руководствах, таких как «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis» Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley) и «Organic Synthesis: The Disconnection Approach» Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley).

[00227] Схема 1



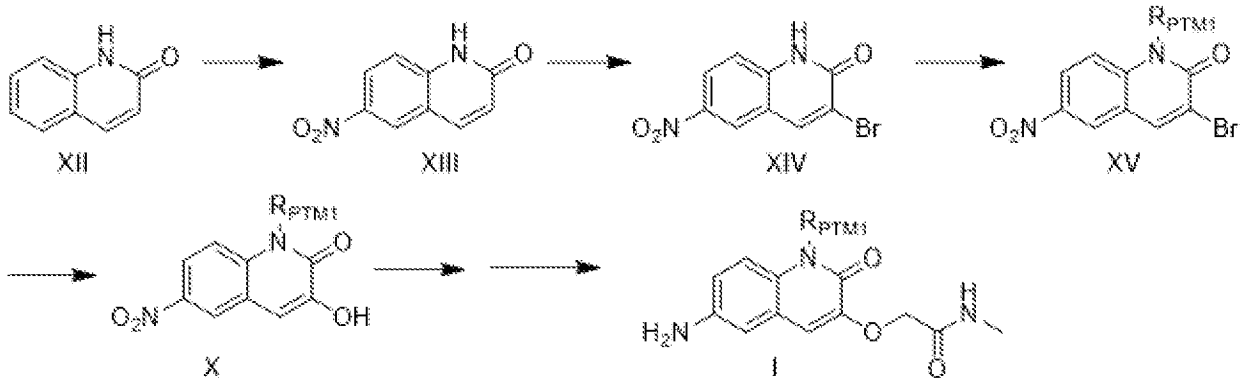
[00228] Соединение формулы I (коммерчески доступное или легко получаемое с применением стандартных методик реакций, известных специалисту в данной области техники) может вступать в реакцию с соединением формулы II (также коммерчески доступным или легко получаемым специалистом в данной области техники) в растворителе, таком как DMSO или DMF, с основанием, таким как триэтиламин или DIEA, и при нагревании с обеспечением получения соединения формулы III. В данном случае X в соединении II может представлять собой уходящую группу, такую как галоген, а Q6 и Q7 таковы, что предпочтительным является показанное в данном документе селективное замещение. Неограничивающими примерами являются те, где X=Cl, а Q_6 и Q_7 одновременно представляют собой N. Из соединений формулы III может быть получено PROTAC™ формулы V посредством проведения реакции с соединением формулы IV при нагревании в растворителе, таком как DMSO, в присутствии основания, такого как DIEA. Соединения формулы IV представляют собой усовершенствованные структурные элементы, где ULM, линкер и часть PTM образуют полную субъединицу. Причем  представляет собой 4-8-членный циклический амин или спироциклический амин (любая 2-кольцевая комбинация из 4,4; 4,5; 4,6; 5,4; 5,5; 5,6; 6,4; 6,5 и 6,6), необязательно включающий второй N, если между ними расположено больше 2 атомов углерода. L' может представлять собой связь, линкер или часть линкера.

[00229] Схема 2



[00230] Соединения формулы I на схеме I могут быть получены с применением процедур, найденных и/или основанных на материале в Kerres et al., 2017, *Cell Reports* 20, 2860-2875, и показаны на схеме 2. Если G_1 представляет собой NO_2, то соединение формулы VI может быть растворено в растворителе, таком как DMF, обработано основанием, таким как без ограничения K_2CO_3, и алкилировано с помощью R_{PTM1}-X. В данном случае X может представлять собой уходящую группу, такую как без ограничения йод или бром. Как правило, R_{PTM1}-X являются коммерчески доступными или легко получаемыми специалистом в данной области техники. В качестве альтернативы аналог бороновой кислоты в R_{PTM1} может быть присоединен к соединению формулы VI проведением реакции сочетания Чана-Лама (в качестве обзора см. Chen et al., 2020, Advanced Synthesis and Catalysis 62 (16), 3311-3331), где бороновую кислоту и соединение формулы VI объединяют с медной солью, такой как $Cu(OAc)_2$, основанием, таким как Na_2CO_3, в растворителе, таком как DCE, и нагревают. В данном случае может быть предпочтительным G_1=H и проведение нитрования, как показано на третьей стадии схемы 2, с применением KNO_3 в кислотных условиях. Специалисту в данной области техники будет понятно, что стадию нитрования пропускают при алкилировании 5-нитроизатина (VI с G_1=NO_2) с помощью R_{PTM1}-X, поскольку непосредственно образуются соединения формулы VIII. Соединения формулы VIII можно вводить в реакцию с TMS-диазометаном в основных условиях (см. Duplantier et al., 2009, *J. Med. Chem.* 52, 3576-3585 и цитируемые там ссылки) с получением соединений формулы IX с расширенным кольцом. Гидроксигруппа соединений формулы X может быть открыта посредством обработки соединений формулы IX с помощью BBR_3. Соединения формулы I могут быть получены за 2 дополнительные стадии путем алкилирования гидроксигруппы X с помощью 2-галогенацетамида с последующим восстановлением нитрогруппы. Специалисту в данной области доступны многочисленные способы осуществления нитровосстановления.

[00231] Схема 3

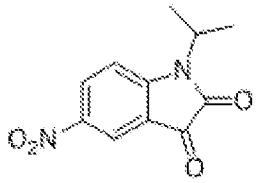


[00232] Соединения формулы I из схемы также могут быть получены с применением подхода, показанного на схеме 3. Соединения формулы XII (коммерчески доступные или легко получаемые с помощью способов, известных специалисту в данной области техники) могут быть обработаны азотной кислотой в серной кислоте с образованием соединений формулы XIII. За счет нагревания соединения формулы XIII в смеси бромата натрия/HBr можно получить соединение формулы XIV. Аналогично, как показано на схеме 2, соединение формулы XIV может быть алкилировано с помощью R_{PTM1}-X в основных условиях с получением соединения формулы XV. За счет нагревания данного соединения с BrettPhos Palladacycle Gen4 в смеси диоксана, воды и KOH можно получить соединение формулы X. Конечные две стадии являются такими, как показано на схеме 2.

[00233] **Процедуры синтеза**

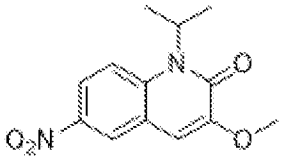
[00234] **Пример 1. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 13)**

[00235] Стадия 1. Синтез 1-изопропил-5-нитроиндолин-2,3-диона



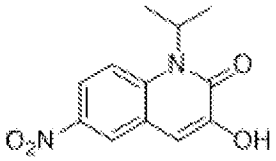
[00236] В смесь 5-нитроиндолин-2,3-диона (5,00 г, 26,02 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (50 мл) добавляли карбонат калия (7,19 г, 52,05 ммоль, 2,00 экв.) и 2-йодпропан (6,64 г, 39,04 ммоль, 3,90 мл, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изопропил-5-нитроиндолин-2,3-диона (4,00 г, 17,08 ммоль, выход 66%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ=8,46 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 6H).

[00237] Стадия 2. Синтез 1-изопропил-3-метокси-6-нитрохинолин-2-она



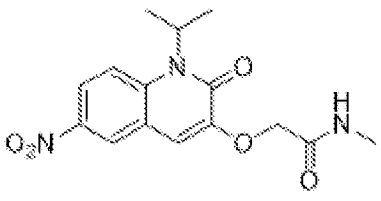
[00238] В перемешиваемый раствор 1-изопропил-5-нитроиндолин-2,3-диона (25,00 г, 106,74 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (400 мл) добавляли триэтиламин (234,83 ммоль, 33 мл, 2,20 экв.), затем TMS-диазометан в гексане (2 М, 117 мл, 2,20 экв.) при 25°С. После перемешивания в течение 12 часов при 25°С реакционную смесь выливали в воду (1500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл х 3). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в смеси этилацетата (50 мл) и петролейного эфира (500 мл) при 25°С в течение 2 ч., затем фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 1-изопропил-3-метокси-6-нитрохинолин-2-она в виде желтого твердого вещества (45,00 г, неочищенное вещество). LCMS (ESI) *масса/заряд*: 263,1 [M+1] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ=8,59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,45-5,28 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,55 (d, J=6,8 Гц, 6H).

[00239] Стадия 3. Синтез 3-гидрокси-1-изопропил-6-нитрохинолин-2-она



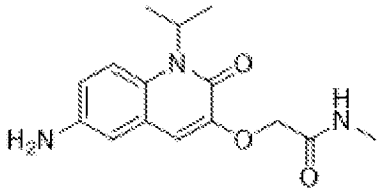
[00240] Раствор трибромида бора (46,14 ммоль, 4,5 мл, 1,10 экв.) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли в смесь 1-изопропил-3-метокси-6-нитрохинолин-2-она (11,00 г, 41,94 ммоль, 1,00 экв.) в 400 мл дихлорметана при 0°С. После перемешивания при 0°С в течение 2 ч. смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (1000 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл х 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали со смесью этилацетата (50 мл), петролейного эфира (500 мл) и ацетонитрила (50 мл) при 25°С в течение 12 ч., затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-гидрокси-1-изопропил-6-нитрохинолин-2-она (28,00 г, 112,80 ммоль, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 280,2 [M+23] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ=9,95 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,58-5,14 (m, 1H), 1,59 (d, J=6,8 Гц, 6H).

[00241] Стадия 4. Синтез 2-[(1-изопропил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида



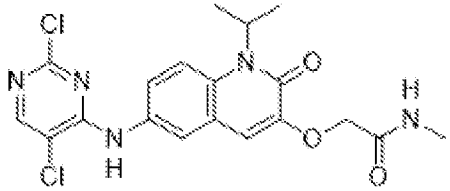
[00242] Данное соединение получали аналогично 2-[(6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамиду. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 320,1 [M+1] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ=8,60 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,70-5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,58 (d, J=7,2 Гц, 6H).

[00243] Стадия 5. Синтез 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида



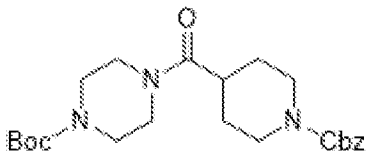
[00244] 2-[(1-Изопропил-6-нитро-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (300,00 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) добавляли в круглодонную колбу объемом 50 мл в атмосфере азота и поглощали в DMF (15 мл) и MeOH (15 мл). После добавления Pd/C (30,00 мг, 0,28 ммоль, 0,30 экв.) из колбы выкачивали воздух и ее продували водородом. Обеспечивали перемешивание смеси в течение 4 часов при к. т., затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением 253 мг 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества (92%). LC-MS (ES^{+}): *масса/заряд* 290,00 [M+H^{+}], t_R=0,59 мин. (прогон 1,20 минуты).

[00245] Стадия 6. Синтез 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00246] В круглодонной колбе объемом 50 мл DIEA (268,01 мг, 2,07 ммоль, 3 экв.), 2,4,5-трихлорпиримидин (152,14 мг, 0,83 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в смесь 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (200,00 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: H2O: ACN=100:0 увеличивается до H2O: ACN=60:40 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм. Обеспечивали получение 183 мг (60%) 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ES+): масса/заряд 436,00 [M+H+], tR=0,81 мин. (прогон 1,20 минуты).

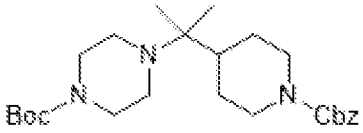
[00247] Стадия 7. Получение трет-бутил-4-(1-бензилоксикарбонилпиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата



[00248] В раствор 1-бензилоксикарбонилпиперидин-4-карбоновой кислоты (70,68 г, 268,45 ммоль, 1 экв.) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (153,11 г, 402,68 ммоль, 1,5 экв.) в N, N-диметилформамиде (500 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (50 г, 268,45 ммоль, 1 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (104,09 г, 805,36 ммоль, 140,3 мл, 3 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. LCMS показала требуемое значение масса/заряд и завершение реакции. Смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм * 100 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 40% - 60%, 18 мин.). трет-Бутил-4-(1-бензилоксикарбонилпиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (100 г, 231,74 ммоль, выход 86,32%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 432,2 [M+1] $^{+}$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ: 7,37-7,15 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 5H), 2,95-2,80 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 2H).

[00249]

[00250] Стадия 8. Получение трет-бутил-4-[1-(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксилата

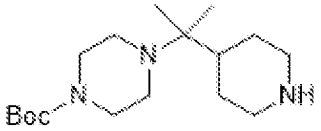


[00251] К смеси тетрахлорида циркония (18,15 г, 77,86 ммоль, 6,5 мл, 1,6 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли раствор трет-бутил-4-(1-бензилоксикарбонилпиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (21 г, 48,66 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (600 мл) по каплям при -60°C в течение периода 30 мин. в атмосфере азота. Затем в смесь добавляли метилмагния бромид (3 M, 64,9 мл, 4 экв.) при -60°C и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 6 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (2 л) и экстрагировали этилацетатом (2 л × 3), объединенную органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (2 л), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 20 мин.). трет-Бутил-4-[1-(1-

бензилоксикарбонил-4-пиперидил)-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксилат (10 г, 22,44 ммоль, выход 46%) получали в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 446,1 [M+1] +.

[00252]

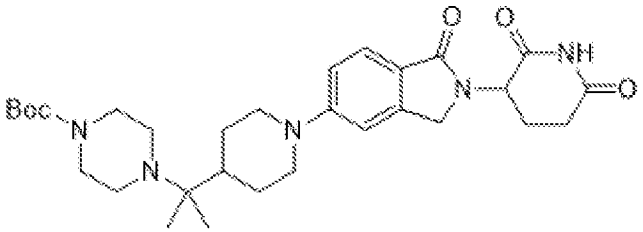
[00253] Стадия 9. Получение трет-бутил-4-[1-метил-1-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата



[00254] В раствор трет-бутил-4-[1-(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксилата (40 г, 89,77 ммоль, 1 экв.) в трифторэтаноле (100 мл) и тетрагидрофуране (300 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном углероде (5 г, чистота 10%), и катализатор, представляющий собой гидроксид палладия на активированном углероде (10 г, чистота 20%), при 30°C, затем смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. в атмосфере водорода (фунты/кв. дюйм=50 фунтов/кв. дюйм). TLC (дихлорметан/метанол=10/1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. трет-Бутил-4-[1-метил-1-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилат (25 г, 80,27 ммоль, выход 89%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 312,3 [M+1] +.

[00255]

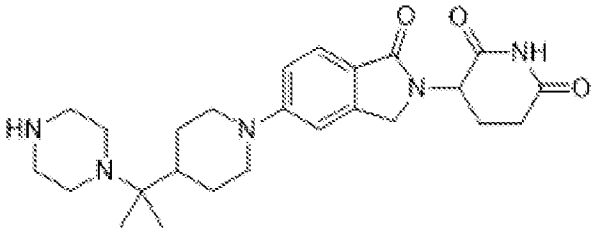
[00256] Стадия 10. Получение трет-бутил-4-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксилата



[00257] Смесь 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (6 г, 18,57 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-[1-метил-1-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (6,94 г, 22,28 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (12,10 г, 37,14 ммоль, 2 экв.) и Pd-PEPPSI-IPentCl-O-пиколина (903 мг, 0,93 ммоль, 0,05 экв.) в N, N-диметилформамиде (60 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 ч. в атмосфере азота. LCMS показала требуемое значение масса/заряд и завершение реакции. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 5% - 40%, 25 мин.). трет-Бутил-4-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]-1-метилэтил]пиперазин-1-

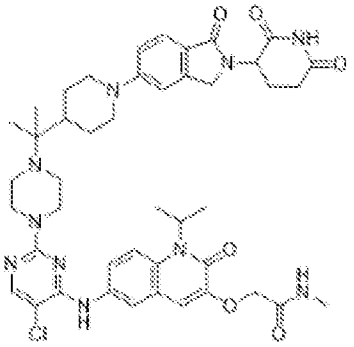
карбоксилат (3,5 г, 6,32 ммоль, выход 34%) получали в виде желтого твердого вещества. (ESI) масса/заряд: 554,2 $[M+1]^+$.

[00258] Стадия 11. Получение 3-[5-[4-(1-метил-1-пиперазин-1-ил-этил)-1-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00259] К смеси трет-бутил-4-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксилат (4,00 г, 7,22 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (30,80 г, 270,12 ммоль, 20,00 мл, 37,39 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LCMS показала требуемое значение масса/заряд. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл). 3-[5-[4-(1-Метил-1-пиперазин-1-ил-этил)-1-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (4,10 г, 7,22 ммоль, выход 100%, трифторацетат) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 454,5 $[M+1]^+$.

[00260] Стадия 12. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]-1-метилэтил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

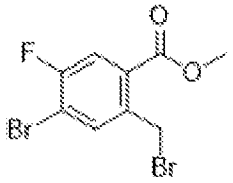


[00261] В раствор 3-[5-[4-[1-метил-1-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (4,10 г, 7,22 ммоль, 1 экв., трифторацетат) в диметилсульфоксиде (80 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (5,60 г, 43,34 ммоль, 7,6 мл, 6 экв.) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (2,84 г, 6,50 ммоль, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. LCMS показала требуемое значение масса/заряд и завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 3), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сперва очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=от 100/1 до 20/1); затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18

(250 * 70 мм,10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 20 мин.). 2-[[6-[[5-Хлор-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-4-пиперидил]-1-метилэтил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (4,3 г, 4,99 ммоль, выход 71%, чистота 99%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 853,3 $[M]^+$. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 5,50-5,11 (m, 1H), 5,04 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,95 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,65-3,60 (m, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,63-2,52 (m, 6H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,38-1,20 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).

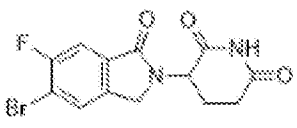
[00262] **Пример 2. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 15)**

[00263] Стадия 1. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата



[00264] К смеси метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (1,4 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (0,1 г, 0,9 ммоль, 0,2 экв.) в CCl_4 добавляли NBS (1,2 г, 6,8 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с увеличением до ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм. Обеспечивали получение метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (1,3 г, 68%) в виде твердого черного вещества.

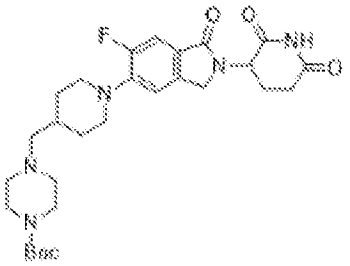
[00265] Стадия 2. Получение 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00266] К перемешиваемой смеси метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (1,3 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,6 г) в ацетонитриле добавляли TEA (0,7 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота.

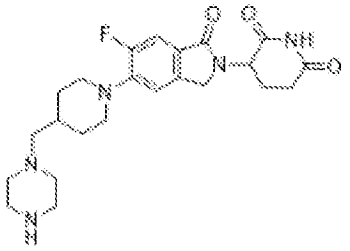
Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В вышеуказанную смесь добавляли HOAC (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при 120°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К вышеуказанной смеси добавляли холодную воду. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали с помощью холодной воды. Это обеспечивало получение 635,0 мг (48%) 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде черного твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 341,05 [MH^+].

[00267] Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата



[00268] К смеси 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (350,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилата (348,9 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в DMF добавляли Pd-PEPPSI-пент Cl-O-пиколин (86,2 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1002,9 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2. В вышеуказанную смесь добавляли HOAc. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с увеличением до ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм. Обеспечивали получение трет-бутил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата (145,0 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 544,25 [MH^+]

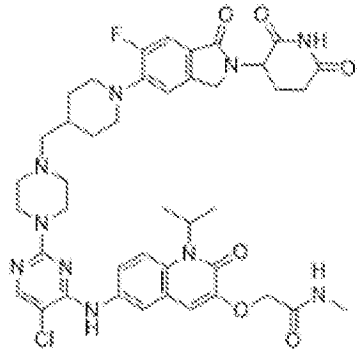
[00269] Стадия 4. Синтез 3-{6-фтор-1-оксо-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-диона



[00270] Смесь трет-бутил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата (145,0 мг, 0,3 ммоль, 1,0

экв.) и хлороводорода (2 мл) в диоксане перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Обеспечивали получение 3-{6-фтор-1-оксо-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-диона (118,3 мг, 100%) в виде твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 444,25 [MH^+]

[00271] Стадия 5. Синтез 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида

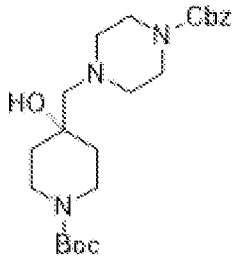


[00272] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл помещали 3-{6-фтор-1-оксо-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (117,6 мг, 0,3 ммоль, 1,3 экв.), 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (89,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), DMSO, DIEA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с увеличением до ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 54,7 мг (31,8%) 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm): δ 10,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 2H) MS (ES^+): *масса/заряд* 843,15 [MH^+].

[00273] **Пример 3. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 113)**

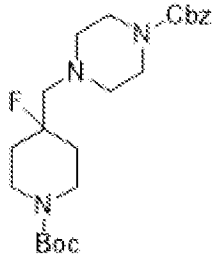
[00274] Стадия 1. Получение бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата

[00275]



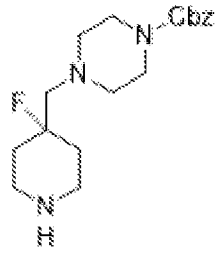
[00276] К перемешиваемому раствору трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (3,9 г, 18 ммоль, 1,5 экв.) и бензилпиперазин-1-карбоксилата (2,7 г, 12 ммоль, 1 экв.) в этаноле добавляли DIEA (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 67%) в виде коричневого масла. MS (ES+): масса/заряд 434,10, [MH^+]

[00277] Стадия 2. Получение бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата



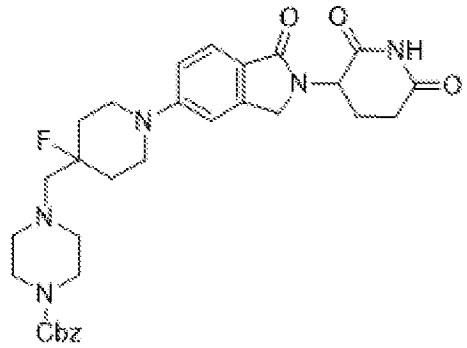
[00278] К перемешиваемому раствору бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 8 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 добавляли DAST (2 г, 12 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 436,20, [MH^+].

[00279] Стадия 3. Получение бензил-4-[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата



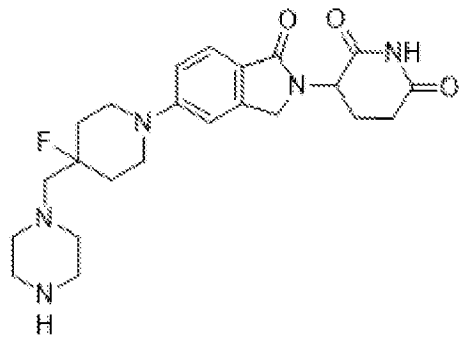
[00280] К перемешиваемому раствору бензил-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 2 ммоль, 1 экв.) в DCM добавляли TFA (2 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na_2CO_3 (водн.). Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Это обеспечивало получение бензил-4-[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (660 мг, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 336,20, [MH^+].

[00281] Стадия 4. Получение бензил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата



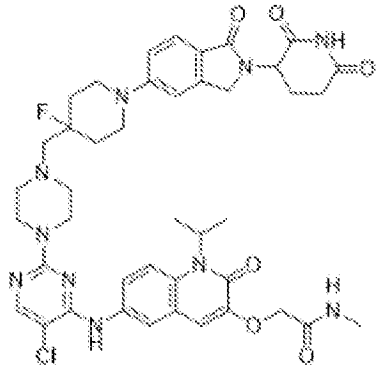
[00282] В раствор бензил-4-[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,89 ммоль, 1 экв.) и 3-(5-бром-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (289 мг, 0,89 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (582 мг, 1,78 ммоль, 2 экв.) и Pd-PEPPSI-IPentCl-2-метилпиридин (о-пиколин (75 мг, 0,089 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и кислой воды (10 мл H_2O+0,5 мл HOAc). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение бензил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 578,25, [MH^+].

[00283] Стадия 5. Получение 3-{5-[4-фтор-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-диона



[00284] В раствор бензил-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.) в 10 мл i-PrOH и THF (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (100 мг) (10%) в атмосфере азота в круглодонной колбе объемом 50 мл. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 4 ч. в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали.

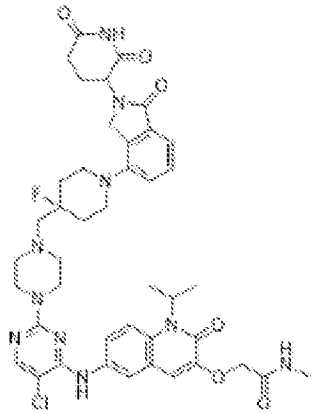
[00285] Стадия **7.** Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида



[00286] К перемешиваемому раствору 3-{5-[4-фтор-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-диона (182 мг, 0,4 ммоль, 1,5 экв.) и 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в DMSO добавляли DIEA (0,5 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 100°C. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (55,3 мг, 23%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,64-3,33 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,66-

2,60 (m, 3H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 7H), 2,33-2,32 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H). MS (ES+): масса/заряд=843,40 [M+]

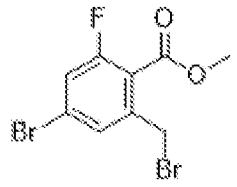
[00287] **Пример 4. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 114)**



[00288] Пример 4 получали аналогично примеру 3 с заменой 3-(5-бром-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона на 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 5H), 2,55-2,50 (m, 7H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H). MS (ES+): масса/заряд 843,45 [M+]

[00289] **Пример 5. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 18)**

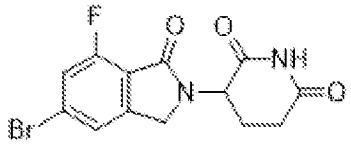
[00290] Стадия 1. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата



[00291] К смеси метил-4-бром-2-фтор-6-метилбензоата (1,5 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (0,2 г, 1,2 ммоль, 0,2 экв.) в CCl_4 добавляли NBS (1,3 г, 7,3 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с увеличением до

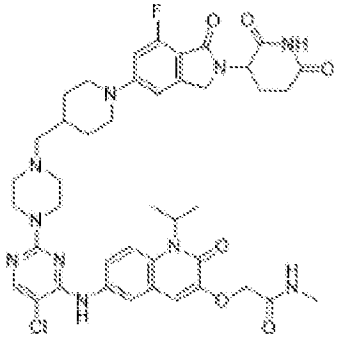
ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254. Обеспечивали получение метил-4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата (1,4 г, 68%) в виде желтого масла. MS (ES^+): *масса/заряд* 324,05 [MH^+].

[00292] Стадия 2. Получение 3-(5-бром-7-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00293] К смеси метил-4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата (1,4 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) и 3-амино-2,6-диоксопиперидина гидрохлорида (0,5 г, 4,1 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле добавляли TEA (0,8 г, 8,3 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В вышеуказанную смесь добавляли HOAc (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 120°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К вышеуказанной смеси добавляли холодную воду. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали с помощью холодной воды. Это обеспечивало получение 718,0 мг (51%) 3-(5-бром-7-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде черного твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 341,05 [MH^+]

[00294] Стадии 3-5. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида

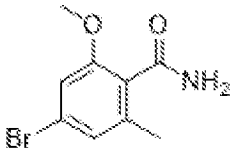


[00295] Пример 5 получали аналогично примеру 2 с заменой 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в стадии 3 на 3-(5-бром-7-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с увеличением до ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм. Обеспечивали получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси

[00296] }-N-метилацетамида (57,4 мг, 30%) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,21 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 7H), 1,35-1,20 (m, 2H). MS (ES$^+$): *масса/заряд* 843,35 [MH$^+$].

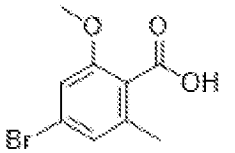
[00297] **Пример 6. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 26)**

[00298] Стадия 1. Синтез 4-бром-2-метокси-6-метилбензамида



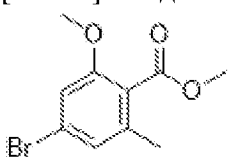
[00299] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-бром-2-метокси-6-метилбензонитрил (2,00 г, 8,847 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (50 мл), H2O (50 мл), NaOH (1,06 г, 26,540 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч. при 100°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,56 г (72%) 4-бром-2-метокси-6-метилбензамида в виде желтого твердого вещества.

[00300] 2. Синтез 4-бром-2-метокси-6-метилбензойной кислоты



[00301] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-бром-2-метокси-6-метилбензамид (1,50 г, 6,145 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (30 мл), H2O (10 мл), нитрозилсерную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,2 г (80%) 4-бром-2-метокси-6-метилбензойной кислоты в виде желтого твердого вещества.

[00302] Стадия 3. Синтез метил-4-бром-2-метокси-6-метилбензоата

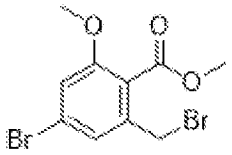


[00303] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-бром-2-метокси-6-метилбензойную кислоту (1,20 г, 4,897 ммоль, 1,00 экв.), DMF (15 мл), K2CO3 (2,03 г,

14,690 ммоль, 3,00 экв.), CH3I (1,04 г, 7,345 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (1×30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,1 г (87%) метил-4-бром-2-метокси-6-метилбензоата в виде желтого твердого вещества.

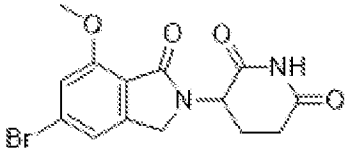
[00304]

[00305] Стадия 4. Синтез метил-4-бром-2-(бромметил)-6-метоксибензоата



[00306] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-4-бром-2-метокси-6-метилбензоат (1,10 г, 4,245 ммоль, 1,00 экв.), тетрахлорид углерода (15 мл), NBS (831,19 мг, 4,670 ммоль, 1,10 экв.), 2, 2-азобисизобутиронитрил (69,71 мг, 0,425 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (2×20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,3 г (91%) метил-4-бром-2-(бромметил)-6-метоксибензоата в виде желтого масла. MS (ES+): масса/заряд 338,95 [MH+]

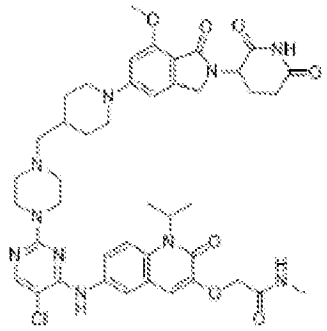
[00307] Стадия 5. Синтез 3-(5-бром-7-метокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00308] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (949,57 мг, 5,769 ммоль, 1,50 экв.), ацетонитрил (15 мл), диизопропилэтиламин (1,49 г, 11,539 ммоль, 3,00 экв.), метил-4-бром-2-(бромметил)-6-метоксибензоат (1,30 г, 3,846 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 60°C на масляной бане. Затем к смеси добавляли HOAC (15 мл), обеспечивали реакцию полученного раствора с перемешиванием в течение дополнительных 1 ч., при этом температуру поддерживали при 120°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Твердые вещества

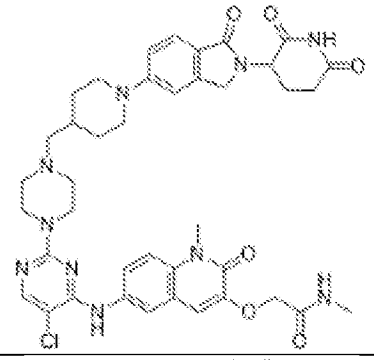
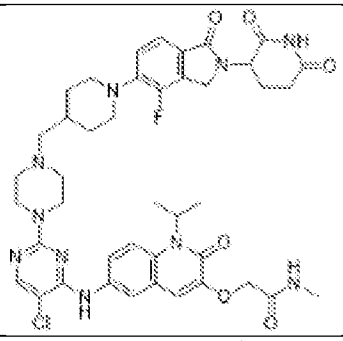
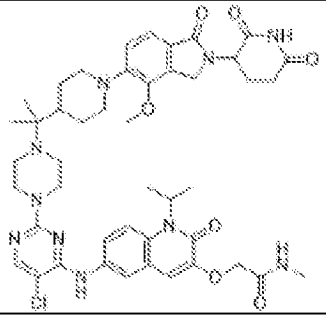
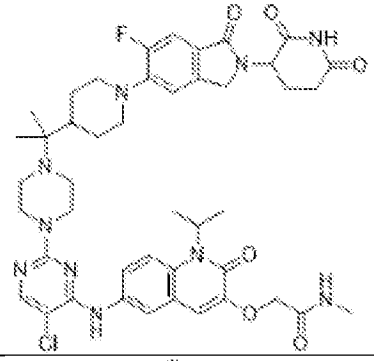
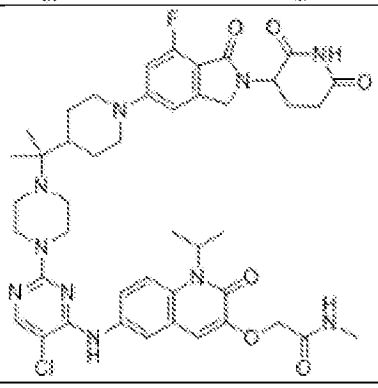
собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 1,1 г (81%) 3-(5-бром-7-метокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде темно-голубого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 353,05 [MH+]

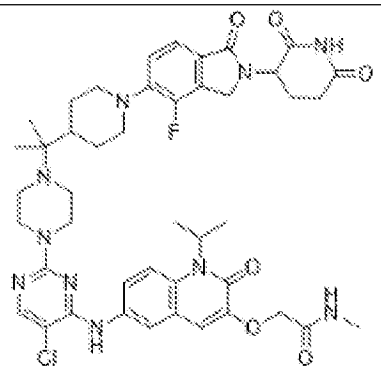
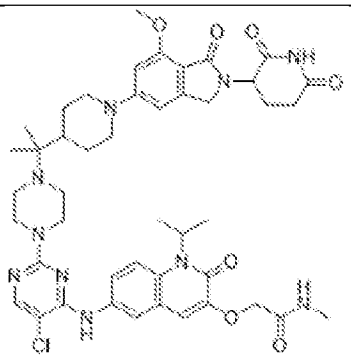
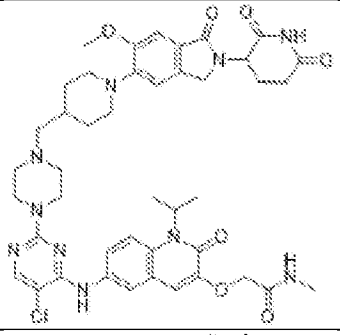
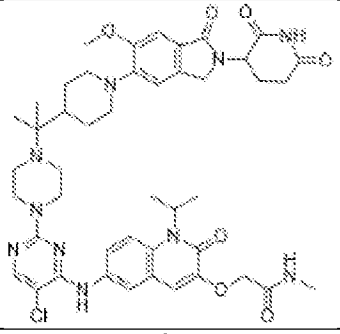
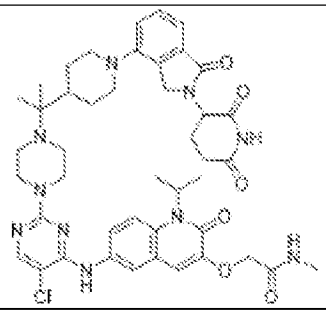
[00309] Стадии 6-8. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида

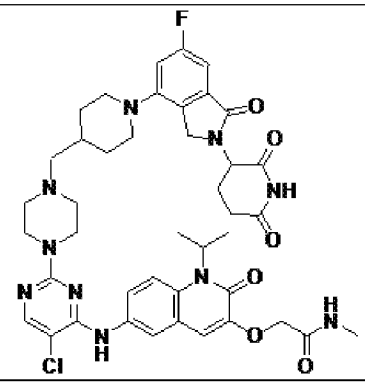
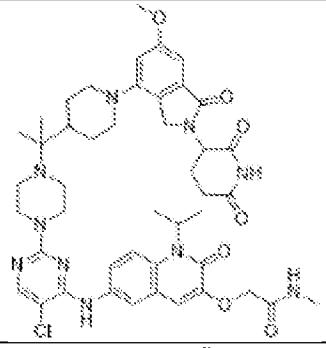
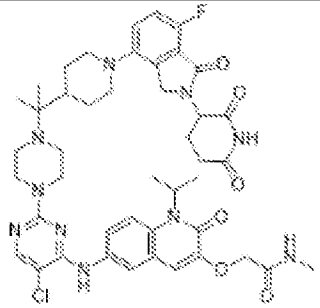
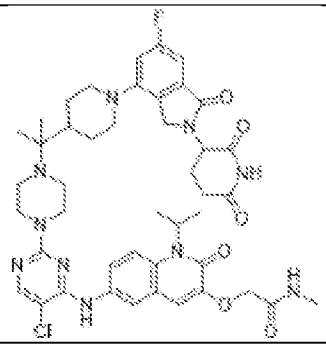


[00310] Пример 6 получали аналогично примеру 2 с заменой 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона на стадии 3 на 3-(5-бром-7-метокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/ вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 60% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм. Обеспечивали получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (58,0 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,29 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (d, *J*=12,4 Гц, 3H), 1,56 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,25-1,14 (m, 2H). MS (ES^+): *масса/заряд* 855,25 [MH^+].

[00311] Следующие соединения получали с применением процедур, аналогичных таковым в примерах 1-6.

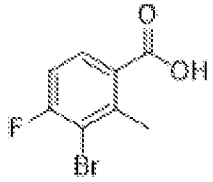
Соединение	Структура
67	
25	
78	
62	
76	

89	
77	
21	
112	
104	

105	
119	
120	
121	

[00312] **Пример 21. 2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид (соединение 35)**

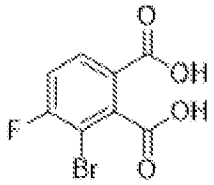
[00313] Стадия 1. Получение 3-бром-4-фтор-2-метилбензойной кислоты



[00314] Смесь 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (14,2 г, 100,5 ммоль, 2,2 экв.) и бутиллития (100,5 мл, 100,5 ммоль, 2,2 экв.) в THF перемешивали в течение 30 мин. при -

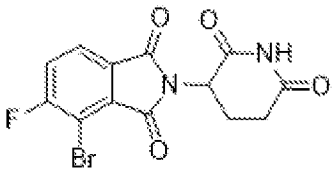
20°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли 3-бром-4-фторбензойную кислоту (10,0 г, 45,7 ммоль, 1,0 экв.) при -50°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при -50°C. К вышеуказанной смеси добавляли метилиодид (25,9 г, 182,6 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды. Значение pH раствора регулировали до 3-4 с помощью HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 30 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л TFA)=0:100 с увеличением до MeCN:H_2O (10 ммоль/л TFA)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм) с получением 3-бром-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (14,0 г) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 233,65 [MH^+].

[00315] Стадия 2. Синтез 3-бром-4-фторбензол-1,2-дикарбоновой кислоты



[00316] К смеси $KMnO_4$ (5,4 г, 34,4 ммоль, 8,0 экв.) и NaOH (0,5 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.) в воде добавляли 3-бром-4-фтор-2-метилбензойную кислоту (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат нейтрализовали с помощью HCl (3 M), концентрировали при пониженном давлении. Обеспечивали получение 3-бром-4-фторбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (3,0 г) в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 263,15 [MH^+].

[00317] Стадия 3. Получение 4-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона



[00318] К перемешиваемой смеси 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (1,4 г, 8,6 ммоль, 1,5 экв.) и 3-бром-4-фторбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (3,0 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH добавляли NaOAc (2,3 г, 17,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 120°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К вышеуказанной смеси добавляли холодную воду. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации. Полученное твердое вещество высушивали. Это обеспечивало получение 4-бром-2-(2,6-

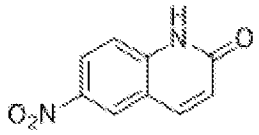
диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (600,0 мг, 30%) в виде черного твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 355,00 [MH^+].

[00319] Стадии 4-6. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида

[00320] Пример 21 получали аналогично стадиям 3-5 в примере 2 с заменой 3-(5-бром-6-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона на 4-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион и с заменой на конечной стадии 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида на 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид-2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка, C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=0:100 с повышением до ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3)=80:20 в течение 30 мин.; детектор: 254 нм, с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (17,5 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm):δ 11,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,32 (m, 2H). MS (ES^+): *масса/заряд* 829,35 [MH^+].

[00321] **Пример 22. 2-[[6-[[5-Хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (соединение 5)**

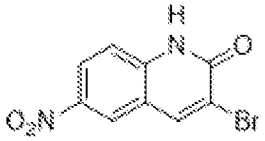
[00322] Стадия 1. Синтез 6-нитро-1H-хинолин-2-она, синтез 3-бром-1-этил-6-нитрохинолин-2-она



[00323] В смесь 1H-хинолин-2-она (3,50 г, 24,11 ммоль, 1,00 экв.) в концентрированной серной кислоте (15 мл) по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (11,11 ммоль, 0,5 мл, 0,46 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Затем в смесь добавляли азотную кислоту (22,22 ммоль, 1 мл, 0,92 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой (100 мл). Твердое вещество концентрировали при пониженном давлении с получением 6-нитро-1H-хинолин-2-она (2,50 г, 13,15 ммоль,

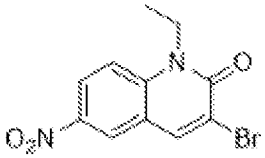
выход 55%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии.LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 191,2 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ=8,67 (s, 1H), 8,31 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J=9,6 Гц, 1H).

[00324] Стадия 2. Синтез 3-бром-6-нитро-1H-хинолин-2-она



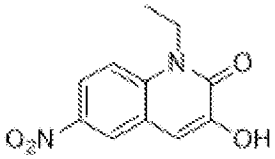
[00325] В суспензию 6-нитро-1H-хинолин-2-она (12,00 г, 63,11 ммоль, 1,00 экв.), бромата натрия (12,38 г, 82,04 ммоль, 1,30 экв.) и воды (100 мл) добавляли бромид водорода (2120 ммоль, 240 мл, чистота 48%, 33,62 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл). Смесь фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-6-нитро-1H-хинолин-2-она (15,00 г, 55,75 ммоль, выход 88%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии.LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 269,0 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ =12,77 (brs, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1H).

[00326] Стадия 3. Синтез 3-бром-1-этил-6-нитрохинолин-2-она



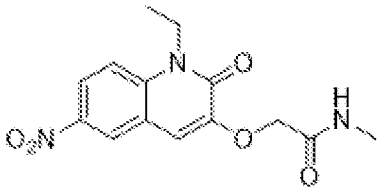
[00327] В раствор 3-бром-6-нитро-1H-хинолин-2-она (6,00 г, 22,30 ммоль, 1,00 экв.) в N, N'-диметилформамиде (50 мл) добавляли карбонат калия (10,90 г, 78,86 ммоль, 3,54 экв.) и йодэтан (44,60 ммоль, 3,57 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре обрабатывали раствором петролейного эфира (300 мл) и этилацетата (30 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали при пониженном давлении с получением 3-бром-1-этил-6-нитрохинолин-2-она (4,00 г, 13,46 ммоль, выход 30%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии.LCMS (ESI) *масса/заряд*: 299,0 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР:(400 МГц, DMSO-d6) δ =8,79-8,74 (m, 2H), 8,42 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,39 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00328] Стадия 4. Синтез 1-этил-3-гидрокси-6-нитрохинолин-2-она



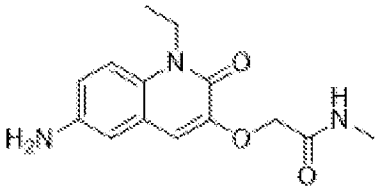
[00329] В раствор 3-бром-1-этил-6-нитрохинолин-2-она (3,00 г, 10,10 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (50 мл) и воде (100 мл) добавляли гидроксид калия (1,70 г, 30,29 ммоль, 3,00 экв.) и метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,92 г, 1,01 ммоль, 0,10 экв.). Смесь нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток регулировали до pH=6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и смесь фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 1-этил-3-гидрокси-6-нитрохинолин-2-она (2,20 г, 9,39 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ESI) *масса/заряд:* 235,1 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ =10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,75(d, J=9,2 Гц, 1H), 7,38(s, 1H), 4,40 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00330] Стадия 5. Синтез 2-[(1-этил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида



[00331] В раствор 1-этил-3-гидрокси-6-нитрохинолин-2-она (1,00 г, 4,27 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (1,77 г, 12,81 ммоль, 3,00 экв.) и 2-бром-N-метилацетамид (0,65 г, 4,27 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли воду (50 мл). Смесь фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(1-этил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида (1,20 г, 3,93 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 328,2 $[M+23]^+$. H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ =8,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

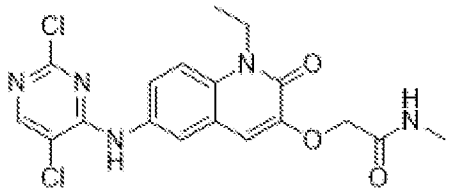
[00332] Стадия 6. 2-[(6-Амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамид



[00333] В смесь 2-[(1-этил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида (1,00 г, 3,28 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) и метаноле (30 мл) добавляли палладий на углероде (0,15 г, чистота 10%). Смесь перемешивали при 1 атмосфере водорода при 25°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида (1,00 г, неочищенного) в виде желтого твердого

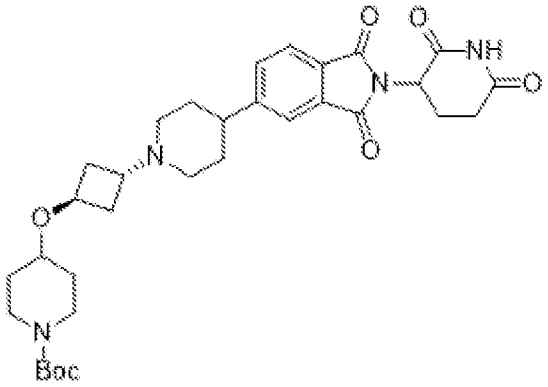
вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.LCMS (ESI) *масса/заряд*: 276,1 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ =7,99 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,67 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00334] Стадия 7. Синтез 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00335] В смесь 2-[(6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида (1,00 г, 3,63 ммоль, 1,00 экв.) и диизопропилэтиламина (10,90 ммоль, 1,90 мл, 3,00 экв.) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (1,33 г, 7,26 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, выливали в ледяную воду (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре обрабатывали раствором петролейного эфира (50 мл) и этилацетата (10 мл) и фильтровали с получением 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (1,20 г, 2,84 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 422,3 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ =9,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

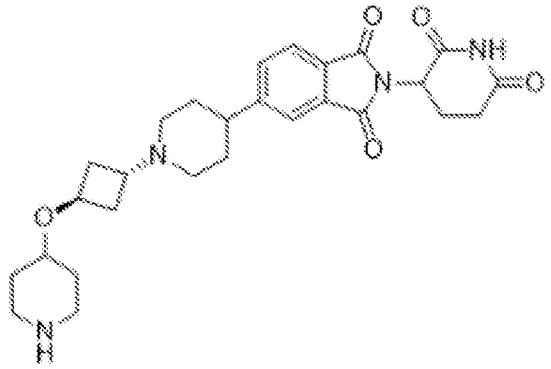
[00336] Стадия 8. Синтез 1. Синтез трет-бутил-4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00337] В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-дион (200 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.), DMF (20 мл), DIEA (227 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.), трет-бутил-4-[(1S,3S)-3-[(4-нитробензолсульфонил)окси]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (WO 2018102725,

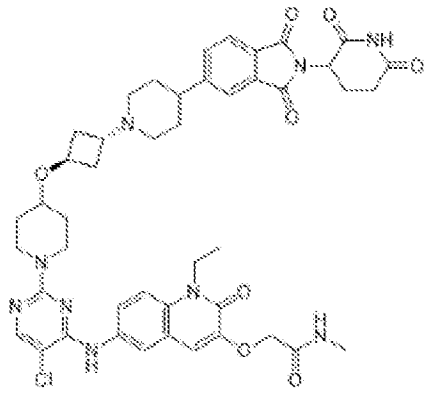
267,5 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 36 ч. при 65°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флэш-HPLC при следующих условиях: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода=10 с увеличением до ацетонитрил/вода=70 в течение 25 мин.; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 60 мг (17%) трет-бутил-4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. MS (ES^+): масса/заряд 595,30 [MH^+].

[00338] Стадия 9. Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона



[00339] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), DCM (10 мл), TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 55 мг (99%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона в виде желтого масла. LC-MS (ES^+): масса/заряд 495,30 [MH^+].

[00340] Стадия 10. 2-[[6-[[5-Хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид

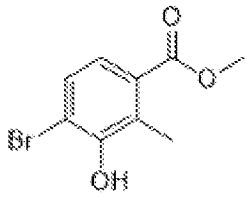


[00341] В раствор 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (120 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и *N, N*-диизопропилэтиламина (110 мг, 0,85 ммоль, 0,1 мл, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (6 мл)

добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (190 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв, трифторацетат) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. LCMS показала требуемое значение масса/заряд и завершение реакции. Воду (10 мл) добавляли к смеси и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сперва очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250 * 50 * 10 мкм; подвижная фаза: [гексан - EtOH]; B%: 20% - 60%, 15 мин.). Затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 12% - 42%, 7 мин.). 2-[[6-[[5-Хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (35,08 мг, 0,04 ммоль, выход 13%, чистота 96,5%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,95 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,13 (dd, *J*=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 6H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,23 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) *масса/заряд*: 880,3 $[M+1]^+$.

[00342] **Пример 23. 2-[[6-[[5-Хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (соединение 72)**

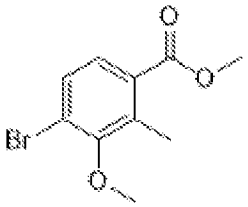
[00343] Стадия 1. Получение метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата



[00344] В раствор 2-метилпропан-2-амина (440 мг, 6,02 ммоль, 0,6 мл, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) при -70°C по каплям добавляли раствор брома (961 мг, 6,02 ммоль, 0,3 мл, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли раствор метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (1 г, 6,02 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл), и обеспечивали нагревание полученной смеси до 25°C и перемешивали в течение 11 ч. Реакционную смесь разбавляли водой 200 мл и экстрагировали дихлорметаном (200 мл x 2). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный

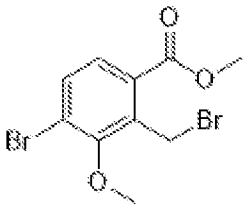
эфир/этилацетат=от 1/0 до 150/1). Соединение метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоат (780 мг, 3,18 ммоль, выход 52%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 9,38 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (ESI) *масса/заряд*: 246,9 $[M+1]^+$

[00345] Стадия 2. Получение метил-4-бром-3-метокси-2-метилбензоата



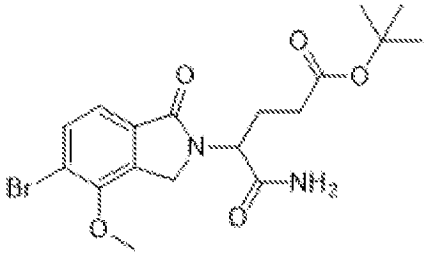
[00346] В раствор метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата (780 мг, 3,18 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (6 мл) добавляли карбонат калия (527 мг, 3,82 ммоль, 1,2 экв.) и йодметан (1,36 г, 9,55 ммоль, 0,5 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. На LCMS было показано несколько новых пиков и определено требуемое соединение. Реакционную смесь фильтровали, и разбавляли водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 50/1). Соединение метил-4-бром-3-метокси-2-метилбензоат (740 мг, 2,86 ммоль, выход 89%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI) *масса/заряд*: 259,0 $[M+1]^+$

[00347] Стадия 3. Получение WX-ARV-DS-021F-3, метил-4-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензоата



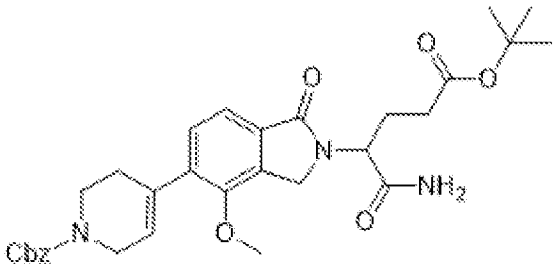
[00348] В раствор метил-4-бром-3-метокси-2-метилбензоата (145 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) в тетрахлориде углерода (1 мл) добавляли н-бромсукцинимид (119 мг, 0,67 ммоль, 1,2 экв.) и AIBN (2 мг, 0,02 ммоль, 0,03 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 10/1). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (170 мг, 0,50 ммоль, выход 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,62 (dd, *J*=8,4, 13,6 Гц, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,06 (s, 3H)

[00349] Стадия 4. Получение трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата



[00350] В раствор метил-4-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензоата (750 мг, 2,22 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата (673 мг, 3,33 ммоль, 1,5 экв.) в N, N-диметилформамиде (7 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (860 мг, 6,66 ммоль, 1,16 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 1/2). Соединение трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (880 мг, 2,06 ммоль, выход 92%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 427,1 $[M+1]^+$.

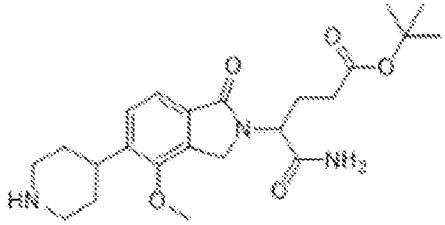
[00351] Стадия 5. Получение бензил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



[00352] Смесь трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (780 мг, 1,83 ммоль, 1 экв.), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (751 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан-дихлорпалладий-железа (118 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) и фторида цезия (831 мг, 5,48 ммоль, 0,2 мл, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) дегазировали и продували с помощью азота 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл). Органический слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 50% - 75%, 17 мин.). Соединение бензил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-

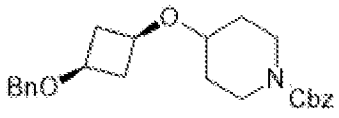
оксобутил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (900 мг, 1,60 ммоль, выход 87%) получали в виде белого твердого вещества). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,56-7,49 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,96-5,78 (m, 1H), 5,69 (br s, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,93 (dd, *J*=6,4, 8,4 Гц, 1H), 4,58 (d, *J*=17,2 Гц, 2H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (t, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,42-2,14 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 564,4 $[M+1]^+$.

[00353] Стадия 6. Получение трет-бутил-5-амино-4-[4-метокси-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата



[00354] В раствор бензил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (900 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном углероде (200 мг, чистота 10%), и катализатор, представляющий собой гидроксид палладия на активированном углероде (200 мг, чистота 20%), в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил-5-амино-4-[4-метокси-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат (680 мг, 1,58 ммоль, выход 98%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,47 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,82 (br t, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,62-4,41 (m, 2H), 3,96-3,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,36-2,08 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

[00355] Стадия 7. Получение бензил-4-((1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00356] Смесь *цис*-3-бензилоксициклобутанола (100 г, 561,08 ммоль, 1 экв.) и бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (143,97 г, 617,19 ммоль, 123,1 мл, 1,1 экв.) в ацетонитриле (2000 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем добавляли хлор(диметил)силан (53,09 г, 561,08 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. LCMS показала, что требуемая масса определена. Реакционную смесь разбавляли водой (2 л). Органический слой экстрагировали этилацетатом (1 л × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором

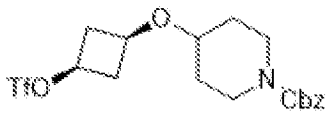
(500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1, 20/1) с получением продукта. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (89 г, 225,04 ммоль, выход 40%). MS (ESI) *масса/заряд*: 396,3 $[M+1]^+$.

[00357] Стадия 8. Получение бензил-4-((1s,3s)-3-гидроксициклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00358] В раствор бензил-4-((1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (65 г, 164,35 ммоль, 1 экв.) в этаноле (300 мл) и тетрагидрофуране (300 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном углероде (6 г, 1,44 ммоль, чистота 10%), катализатор, представляющий собой гидроксид палладия на активированном углероде (6 г, 8,54 ммоль, чистота 20%), и ди-*трет*-бутилдикарбонат (53,80 г, 246,53 ммоль, 56,6 мл, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 40°C в течение 16 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=1:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовались два новых пятна. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=50/1, 0/1). Указанный в заголовке продукт получали в виде белого вещества (30,8 г, 113,51 ммоль, выход 69%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 3,94-3,85 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 11H)

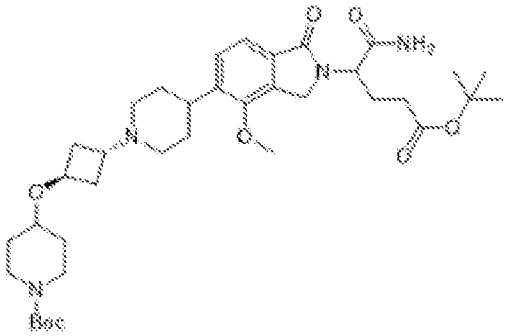
[00359] Стадия 9. Получение бензил-4-((1s,3s)-3-((трет-бутилсульфонил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00360] В раствор бензил-4-((1s,3s)-3-гидроксициклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 14,74 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (4,47 г, 44,22 ммоль, 6,16 мл, 3 экв.) в дихлорметане (120 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфонила (4,57 г, 16,22 ммоль, 2,68 мл, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2-5% этилацетат в петролейном эфире). Указанное в заголовке соединение

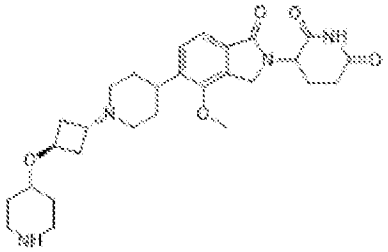
получали в виде желтого твердого вещества (2,5 г, 6,20 ммоль, выход 42%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 4,83 (quin, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,99 (ddd, *J*=3,6, 9,6, 13,2 Гц, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,48-2,21 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 11H).

[00361] Стадия 10. Получение трет-бутил-4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00362] В раствор трет-бутил-5-амино-4-[4-метокси-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (330 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) и бензил-4-((1s,3s)-3-((трет-бутилсульфонил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (339 мг, 0,84 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (296 мг, 2,29 ммоль, 0,3 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл). Органический слой экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 20 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (290 мг, 0,42 ммоль, выход 55%). MS (ESI) *масса/заряд*: 685,3 $[M+1]^+$.

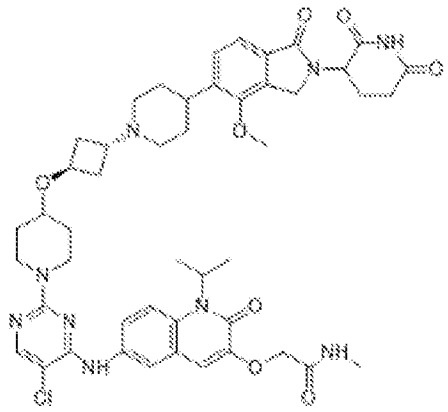
[00363] Стадия 11. Получение 3-(4-метокси-1-оксо-5-(1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00364] Смесь трет-бутил-4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (290 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.) и [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (245 мг, 1,06 ммоль, 2,5 экв.) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Повышали основность

реакционной смеси N, N-диизопропилэтиламином и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветной смолы (260 мг, 0,41 ммоль, выход 98%, трифторацетат). MS (ESI) *масса/заряд*: 529,3 $[M+18]^+$.

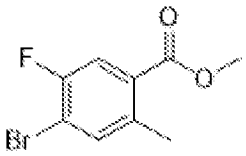
[00365] Стадия 12. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00366] В раствор 3-(4-метокси-1-оксо-5-(1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (260 мг, 0,41 ммоль, 1 экв., трифторацетат) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (181 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (161 мг, 1,25 ммоль, 0,2 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 мин.). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (47,8 мг, 0,05 ммоль, выход 12%, чистота 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,59-5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,24-4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,05-2,86 (m, 4H), 2,68 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,04-19,6 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,58 (d, *J*=7,2 Гц, 6H), 1,43-1,33 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 910,2 $[M+1]^+$.

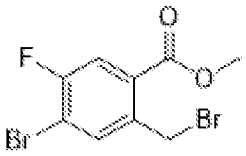
[00367] **Пример 24. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (соединение 79)**

[00368] Стадия 1. Получение метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата



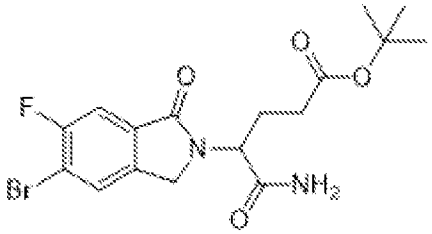
[00369] В раствор 4-бром-5-фтор-2-метилбензойной кислоты (10,50 г, 45,06 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (110 мл) добавляли карбонат калия (15,57 г, 112,64 ммоль, 2,50 экв.) и йодметан (19,19 г, 135,17 ммоль, 8,4 мл, 3,00 экв.) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Тонкослойная хроматография (дихлорметан:метанол=10:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (600 мл x 2), солевым раствором (600 мл x 2), высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (11,00 г, 44,52 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

[00370] Стадия 2. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата



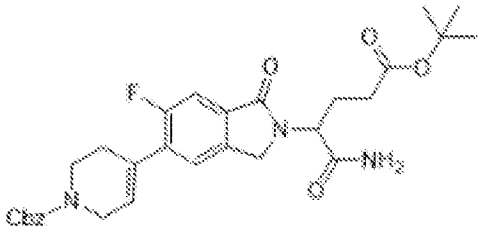
[00371] В раствор метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (11 г, 44,52 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтане (150 мл) добавляли N-бромсукцинимид (8,72 г, 48,98 ммоль, 1,10 экв.) и 2,2-азобисизобутиронитрил (731 мг, 4,45 ммоль, 0,10 экв.) при 20°C и смесь нагревали до 80°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли насыщенным тиосульфатом натрия (500 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (300 мл). Органический слой промывали водой (500 мл x 2), солевым раствором (500 мл x 2), высушивали над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 30:1 до 20:1) с получением метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (13,00 г, 39,88 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,75-7,67 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

[00372] Стадия 3. Получение трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата



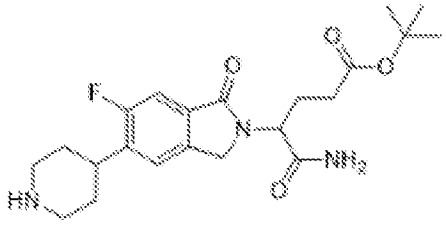
[00373] В раствор метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (2,00 г, 6,14 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,17 г, 24,54 ммоль, 4,3 мл, 4,00 экв.) и трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноат (1,24 г, 6,14 ммоль, 1,00 экв.) при 80°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (дихлорметан:метанол=20:1) показала завершение реакции. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл x 2 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали со смесью петролейный эфир:этилацетат (80 мл, 3:1) с получением трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (4,50 г, 10,84 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. δ: 8,02 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,72-7,54 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,52-4,35 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

[00374] Стадия 4. Получение бензил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



[00375] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 23, стадии 5. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 0:1) с получением бензил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,20 г, 3,91 ммоль, выход 81%, чистота 98%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,44-7,28 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,90 (dd, J=6,4, 8,4 Гц, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,18 (d, J=2,4 Гц, 2H), 3,72 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43-2,09 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 552,2 $[M+1]^+$.

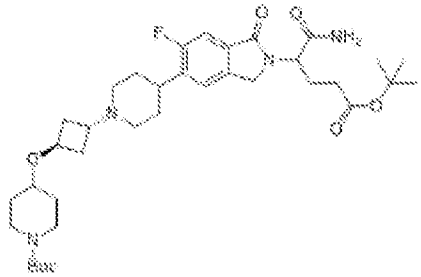
[00376] Стадия 5. Получение трет-бутил-5-амино-4-[6-фтор-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата



[00377] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 23, стадии 6. Неочищенный продукт (720 мг, 1,72 ммоль, выход 95%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)δ: 7,66-7,51 (m, 2H), 7,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,47-4,36

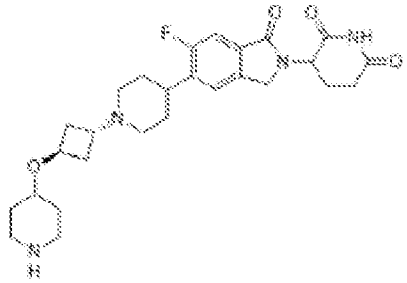
(m, 1H), 3,12-2,93 (m, 3H), 2,66 (t, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78-1,55 (m, 4H), 1,32 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 420,2 $[M+1]^+$.

[00378] Стадия 6. Получение трет-бутил-4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



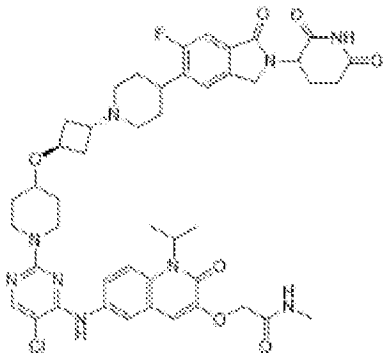
[00379] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 23, стадии 10. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от петролейный эфир:этилацетат=1:1 до дихлорметан:метанол=20:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-желтого масла (600 мг, 0,89 ммоль, выход 53%). MS (ESI) *масса/заряд*: 673,3 $[M+1]^+$.

[00380] Стадия 7. Получение 3-(6-фтор-1-оксо-5-(1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00381] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 23, стадии 11. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 2% - 32%, 7 мин.) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (200 мг, 0,33 ммоль, выход 56%, трифторацетат). MS (ESI) *масса/заряд*: 613,2 $[M+1]^+$.

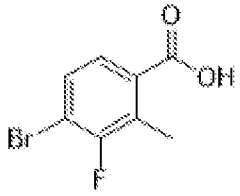
[00382] Стадия 8. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00383] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 23, стадии 12. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 11% - 41%, 10 мин.) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (77,4 мг, выход 25%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,62 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,64-5,18 (m, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,24 (t, J=10,4 Гц, 2H), 3,02 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 4H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,43-1,34 (m, 2H).

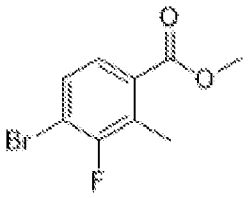
[00384] **Пример 25. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (соединение 81)**

[00385] Стадия 1. Получение 4-бром-3-фтор-2-метил-бензойной кислоты



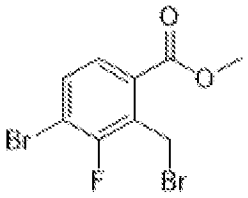
[00386] В раствор 4-бром-3-фтор-бензойной кислоты (20,00 г, 91,32 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 М, 96,0 мл, 2,10 экв.) при -70°C и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Затем добавляли йодметан (38,89 г, 273,96 ммоль, 17,1 мл, 3,00 экв.) при -70°C. Затем смесь нагревали до 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-3-фтор-2-метил-бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (16,00 г, 68,66 ммоль, выход 75%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 7,55-7,47 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 2,42 (d, J=2,0 Гц, 3H).

[00387] Стадия 2. Получение метил-4-бром-3-фтор-2-метилбензоата



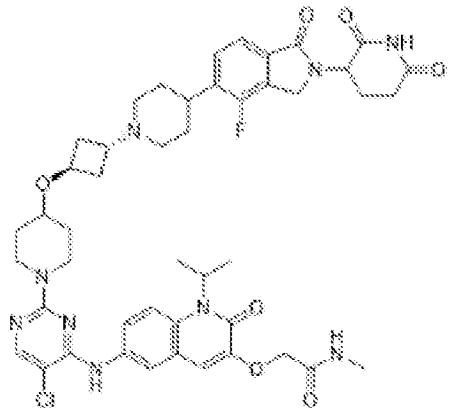
[00388] В раствор 4-бром-3-фтор-2-метил-бензойной кислоты (14,00 г, 60,08 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли хлорид тионила (42,88 г, 360,46 ммоль, 26,1 мл, 6,00 экв.) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением метил-4-бром-3-фтор-2-метилбензоата (6,00 г, 24,09 ммоль, выход 40%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,58-7,52 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,53 (d, J=2,6 Гц, 3H).

[00389] Стадия 3. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата



[00390] В раствор метил-4-бром-3-фтор-2-метилбензоата (6,20 г, 25,10 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтане (70 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,91 г, 27,60 ммоль, 1,10 экв.) и 2,2-азобисизобутиронитрил (412,09 мг, 2,51 ммоль, 0,10 экв.) при 20°C и смесь нагревали до 80°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл x 2), солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 30:1 до 20:1) с получением метил-4-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (7,00 г, 21,48 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,71-7,62 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

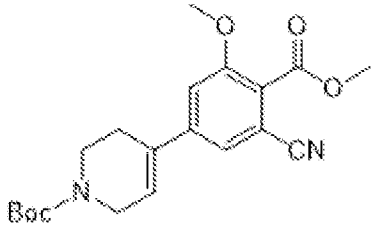
[00391] Стадии 4-9. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00392] Пример 25 получали аналогично примеру 24 в соответствии со стадиями 3-8 с использованием материала, полученного на стадии 3 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 11% - 41%, 10 мин.) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (83,5 мг, выход 22%, формиат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,58-5,15 (m, 1H), 5,11 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,59-4,50 (m, 3H), 4,37 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,24 (t, *J*=10,4 Гц, 2H), 3,01 (d, *J*=10,0 Гц, 2H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,68 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,60 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,43-1,34 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 748,2 $[M+1]^+$.

[00393] **Пример 26. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (соединение 103)**

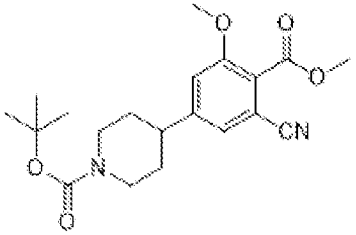
[00394] Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(3-циано-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



[00395] В раствор метил-2-циано-6-метокси-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфонил)бензоата (4 г, 8,45 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,87 г, 9,30 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (40 мл) и воде (8 мл) добавляли фторид цезия (3,21 г, 21,13 ммоль, 2,5 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (618 мг, 0,84 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. В смесь добавляли воду (100 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом

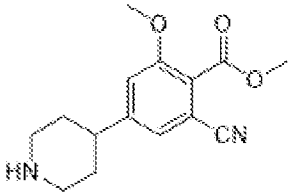
(100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (2,9 г, 7,79 ммоль, выход 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)δ: 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (br t, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,43 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) масса/заряд: 373,1 $[M+1]^+$.

[00396] Стадия 2. Получение трет-бутил-4-(3-циано-5-метокси-4-метокси-карбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата



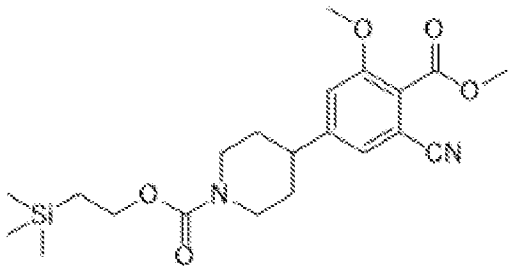
[00397] В раствор трет-бутил-4-(3-циано-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,9 г, 7,79 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) и этаноле (60 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном углероде (300 мг, чистота 10%), в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Требуемый продукт получали в виде желтого масла (2,8 г, 7,48 ммоль, выход 96%). MS (ESI) масса/заряд: 375,1 $[M+1]^+$.

[00398] Стадия 3. Получение метил-2-циано-6-метокси-4-(пиперидин-4-ил)бензоата



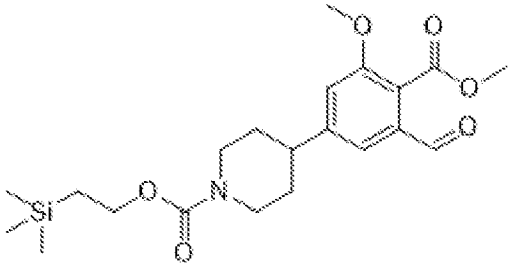
[00399] В раствор трет-бутил-4-(3-циано-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,14 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл, 10,99 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Метил-2-циано-6-метокси-4-(пиперидин-4-ил)бензоат (2,3 г, 5,92 ммоль, выход 96%, трифторацетат) получали в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 275,4 $[M+1]^+$.

[00400] Стадия 4. Получение 2-триметилсилилэтил-4-(3-циано-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата



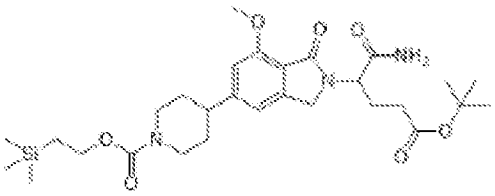
[00401] В раствор метил-2-циано-6-метокси-4-(4-пиперидил)бензоата (2,3 г, 5,92 ммоль, 1 экв., трифторацетат) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (20 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,49 г, 29,61 ммоль, 5 экв.) и (2,5-диоксопирролидин-1-ил)2-триметилсилилэтилкарбонат (1,84 г, 7,11 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (20 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 5:1). Требуемый продукт получали в виде светло-желтого масла (1,3 г, 3,11 ммоль, выход 52%). *δ*: 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,34 (br d, *J*=12,0 Гц, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (br t, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,73 (tt, *J*=3,6, 12,0 Гц, 1H), 1,85 (br d, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,06 (s, 9H)

[00402] Стадия 5. Получение 2-триметилсилилэтил-4-(3-формил-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата



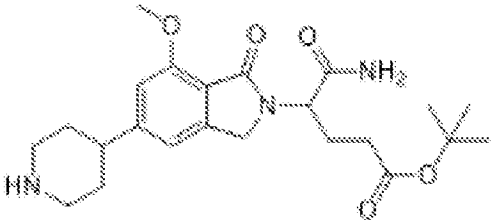
[00403] В раствор 2-триметилсилилэтил-4-(3-циано-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,11 ммоль, 1 экв.) в пиридине (10 мл), этиловой кислоте (5 мл) и воде (4 мл) добавляли натрия дигидрофосфат гидрат (2,14 г, 15,53 ммоль, 5 экв.) и Ni Ренея (266 мг, 3,11 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. 2-Триметилсилилэтил-4-(3-формил-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 444,1 $[M+23]^+$.

[00404] Стадия 6. Получение 2-триметилсилилэтил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата



[00405] В раствор 2-триметилсилилэтил-4-(3-формил-5-метокси-4-метоксикарбонилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,08 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата (624 мг, 3,08 ммоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) и 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляли уксусную кислоту (185 мг, 3,08 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. Затем в смесь добавляли цианоборогидрид натрия (387 мг, 6,17 ммоль, 2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 11,5 ч. В смесь добавляли воду (50 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (660 мг, 1,09 ммоль, выход 35%, чистота 95%). ^{1}H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ: 6,91 (s, 1H), 6,78-6,63 (m, 2H), 5,71 (br s, 1H), 4,81 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,95-2,70 (m, 3H), 2,38-2,05 (m, 5H), 1,85 (br d, J=11,6 Гц, 2H), 1,64 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). MS (ESI) масса/заряд: 576,4 $[M+1]^+$.

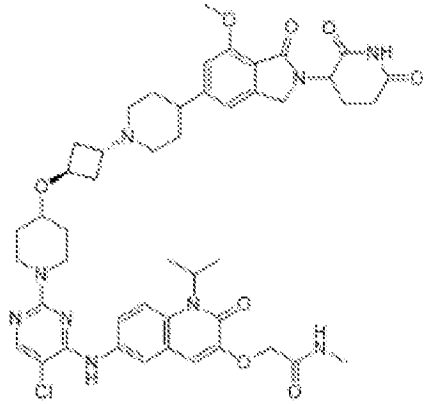
[00406] Стадия 7. Получение трет-бутил-5-амино-4-[7-метокси-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата



[00407] Раствор 2-триметилсилилэтил-4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) во фториде тетрабутиламмония (1 М, 3 мл, 2,62 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (20 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=от 100:1 до 8:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (400 мг, 0,92 ммоль, выход 80%). MS (ESI) масса/заряд: 432,2 $[M+1]^+$

[00408] Стадии 7-9. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-

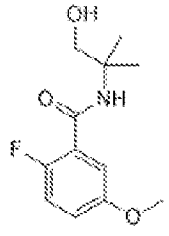
ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00409] С применением трет-бутил-5-амино-4-[7-метокси-1-оксо-5-(4-пиперидил)изоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата пример 26 получали аналогично примеру 24 посредством примера 24, стадий 6-8. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин.) с получением примера 26 в виде желтого твердого вещества (36,5 мг, выход 4%, формиат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (d, J=9,6 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 5,02 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 4H), 3,90-3,84 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,07 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,04 (br s, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,89-1,68 (m, 7H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,37 (m, 2H). MS (ESI) масса/заряд: 910,3 $[M+1]^+$.

[00410] **Пример 27. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (соединение 128)**

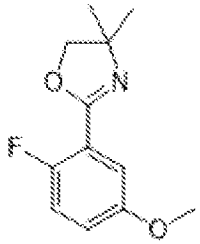
[00411] Стадия 1. Получение 2-фтор-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-5-метокси-бензамида



[00412] Смесь 2-фтор-5-метокси-бензойной кислоты (1 г, 5,88 ммоль, 1 экв.) и хлорида тионила (5 мл) перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в дихлорметане (15 мл), затем добавляли 2-амино-2-метил-пропан-1-ол (1,05 г, 11,76 ммоль, 1,1 мл, 2 экв.) в дихлорметане (12 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

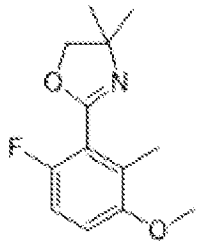
Остаток растворяли в этилацетате и фильтровали, фильтрат промывали 10% хлороводородом, водой и солевым раствором, и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1:1) с получением требуемого продукта в виде желтого масла (1,35 г, 5,60 ммоль, выход 95%).

[00413] Стадия 2. 2-(2-Фтор-5-метокси-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазол



[00414] В раствор 2-фтор-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-5-метоксибензамида (1,2 г, 4,97 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлорид тионила (2,38 г, 1,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-(2-фтор-5-метокси-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазол (1,1 г, 4,93 ммоль, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества.

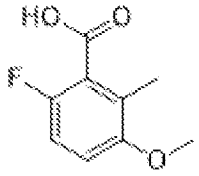
[00415] Стадия 3. 2-(6-Фтор-3-метокси-2-метил-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазол



[00416] В раствор 2-(2-фтор-5-метокси-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазола (1 г, 4,48 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 M, 2,3 мл, 1,3 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем метилиодид (3,18 г, 22,40 ммоль, 1,4 мл, 5 экв.) добавляли при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл хлороводорода (4 н.), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 10% - 45%, 20 мин.). Соединение 2-(6-фтор-3-метокси-2-метил-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазол (530 мг, 2,23 ммоль, выход 50%) получали в виде желтого

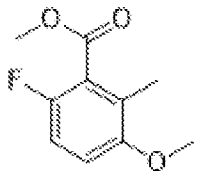
масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 7,28-7,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). MS (ESI) масса/заряд: 237,9 $[M+1]^+$

[00417] Стадия 4. Получение WX-ARV-DS-021L-4, 6-фтор-3-метокси-2-метил-бензойной кислоты



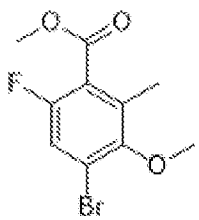
[00418] В раствор 2-(6-фтор-3-метокси-2-метил-фенил)-4,4-диметил-5H-оксазола (10 г, 42,15 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (50 мл) добавляли карбонат калия (17,47 г, 126,44 ммоль, 3 экв.) и метилиодид (59,82 г, 421,46 ммоль, 26,2 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и 1 н. растворе гидроксида натрия в воде (200 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл хлороводорода (6 н.), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 6-фтор-3-метокси-2-метил-бензойной кислоты (5,1 г, 27,69 ммоль, выход 66%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 7,08-6,81 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). (ESI) масса/заряд: 185,1 $[M+1]^+$.

[00419] Стадия 5. Получение метил-6-фтор-3-метокси-2-метилбензоата



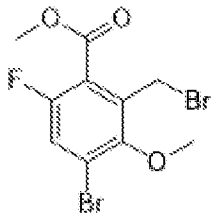
[00420] В раствор 6-фтор-3-метокси-2-метил-бензойной кислоты (8,5 г, 46,15 ммоль, 1 экв.) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли карбонат калия (19,14 г, 138,46 ммоль, 3 экв.) и метилиодид (19,65 г, 138,46 ммоль, 8,6 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 20:1) с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (7,6 г, 38,35 ммоль, выход 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,02-6,78 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

[00421] Стадия 6. Получение метил-4-бром-6-фтор-3-метокси-2-метилбензоата



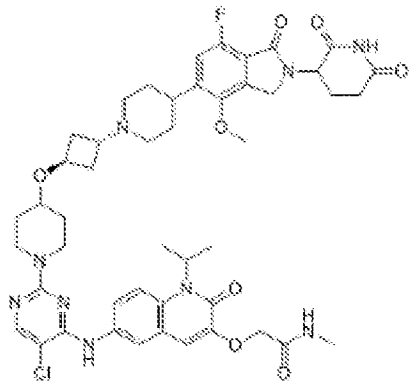
[00422] В раствор метил-6-фтор-3-метокси-2-метилбензоата (1,9 г, 9,59 ммоль, 1 экв.) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли н-бромсукцинимид (1,71 г, 9,59 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл насыщенного гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 20:1) с получением требуемого продукта в виде желтого масла (0,9 г, 3,25 ммоль, выход 17%). MS (ESI) масса/заряд: 279,0 $[M+1]^+$.

[00423] Стадия 7. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-6-фтор-3-метоксибензоата



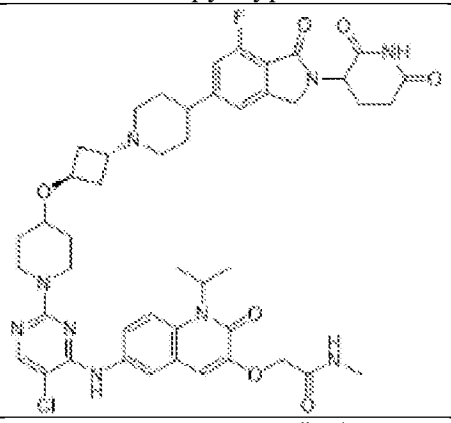
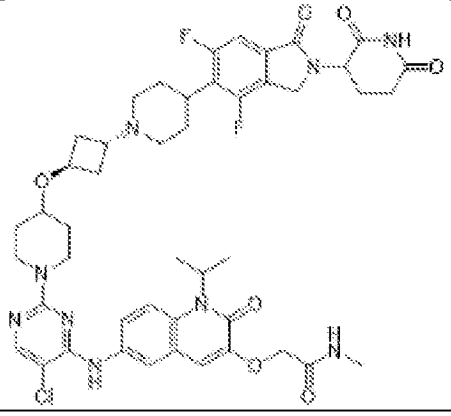
[00424] В раствор метил-4-бром-6-фтор-3-метокси-2-метилбензоата (200 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) в перброметане (3 мл) добавляли н-бромсукцинимид (167 мг, 0,94 ммоль, 1,3 экв.) и азобисизобутиронитрил (50 мг, 0,29 ммоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл насыщенного гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной TLC (20% этилацетата в петролейном эфире) с получением требуемого продукта в виде желтого масла (150 мг, 0,42 ммоль, выход 58%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,28 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,90 (d, *J*=7,6 Гц, 6H).

[00425] Стадии 8-13. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



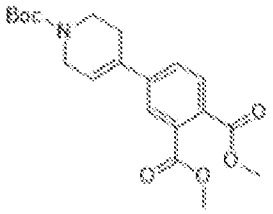
[00426] Пример 27 получали аналогично примеру 24 в соответствии со стадиями 3-8 с использованием материала, полученного на стадии 7 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин.) с получением требуемого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (50,1 мг, 0,05 ммоль, выход 30%, формиат). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,21 (br d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br dd, *J*=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 3H), 4,42 (br d, *J*=17,6 Гц, 1H), 4,23-4,06 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 6H), 2,69 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,62 (br s, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,01 (br d, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,89-1,77 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,46-1,36 (m, 2H). MS (ESI) масса/заряд: 928,4 $[M+1]^+$.

[00427] Следующие примеры получали с применением способов, аналогичных таковым в примерах 22-27.

Соединение	Структура
92	
116	

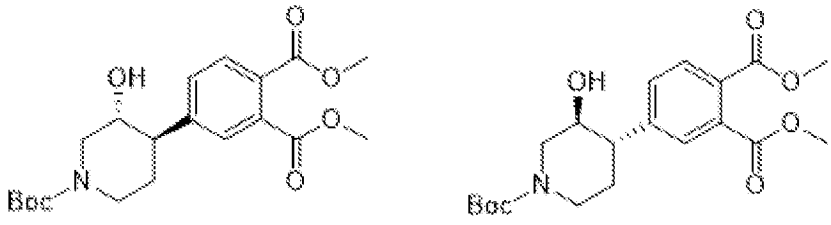
[00428] **Пример 30. 2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид и 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид (соединение 118)**

[00429] Стадия 1. Получение диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)бензол-1,2-дикарбоксилата



[00430] Смесь диметил-4-бромбензол-1,2-дикарбоксилата (5 г, 18,31 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6,79 г, 21,97 ммоль, 1,2 экв.), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан-дихлорпалладий-железа (1 г, 1,53 ммоль, 8,38e-2 экв.) и фторида цезия (8,34 г, 54,93 ммоль, 3 экв.) в диоксане (50 мл) и воде (5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли с помощью 400 мл воды и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 20/1) с получением требуемого продукта в виде желтого продукта (6 г, 15,98 ммоль, выход 87%). MS (ESI) *масса/заряд*: 376,4 $[M+1]^+$.

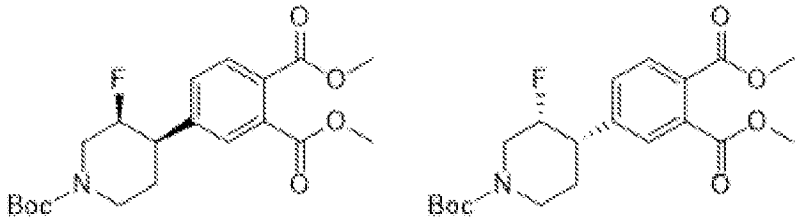
[00431] Стадия 2. Получение диметил-4-((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)фталата



[00432] В раствор диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)бензол-1,2-дикарбоксилата (3,3 г, 8,79 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) по каплям добавляли борон-метилсульфанилметан (10 M, 1,9 мл, 2,2 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. После этого добавляли раствор натрий-3-оксидодиоксабориран-тетрагидрата (4,06 г, 26,37 ммоль, 5,1 мл, 3 экв.) в воде (20 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь гасили

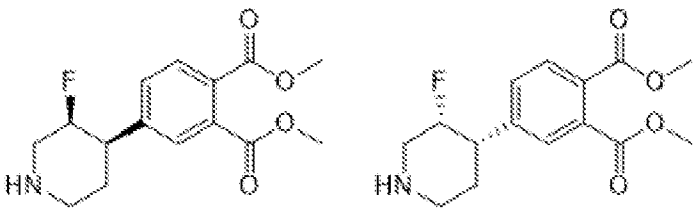
насыщенным раствором сульфита натрия (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1). Требуемый продукт выделяли в виде желтого масла, содержащего смесь *транс*-изомеров (2,8 г, 7,12 ммоль, выход 81%). ^{1}NMR (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,91 (d, *J*=3,2 Гц, 6H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00433] Стадия 3. Получение диметил-4-((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата



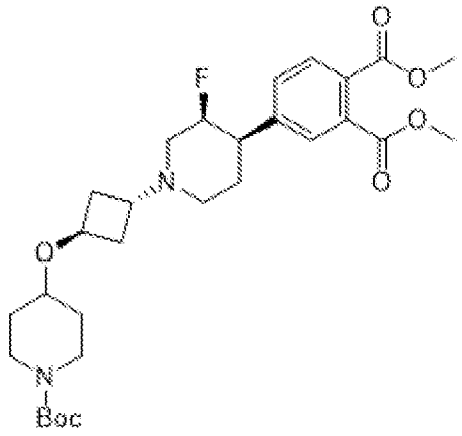
[00434] В раствор диметил-4-((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)фталата (2,3 г, 5,85 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ^4-сульфанил)этанамин (1,94 г, 8,77 ммоль, 1,9 мл, 1,5 экв.) при -78°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1) с получением требуемого продукта в виде желтого масла, содержащего смесь *цис*-изомеров (1,8 г, 4,55 ммоль, выход 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 7,73 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,92 (d, *J*=3,6 Гц, 6H), 3,00-2,70 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 418,2 $[M+23]^+$.

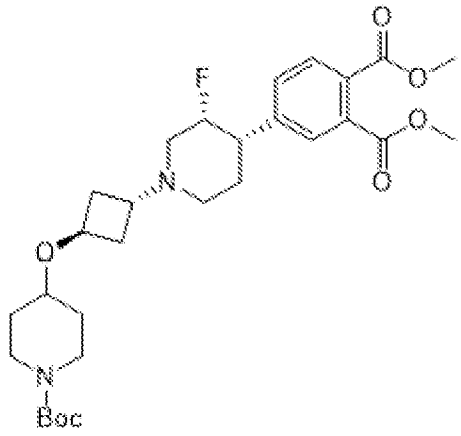
[00435] Стадия 4. Получение диметил-4-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата



[00436] В раствор диметил-4-((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата (4,00 г, 10,12 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (30,80 г, 270,13 ммоль, 20 мл, 26,70 экв.), затем смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 25°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, остаток гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Требуемую смесь продуктов получали в виде желтого масла (2,5 г, 8,47 ммоль, выход 84%). MS (ESI) масса/заряд: 296,2 $[M+1]^+$.

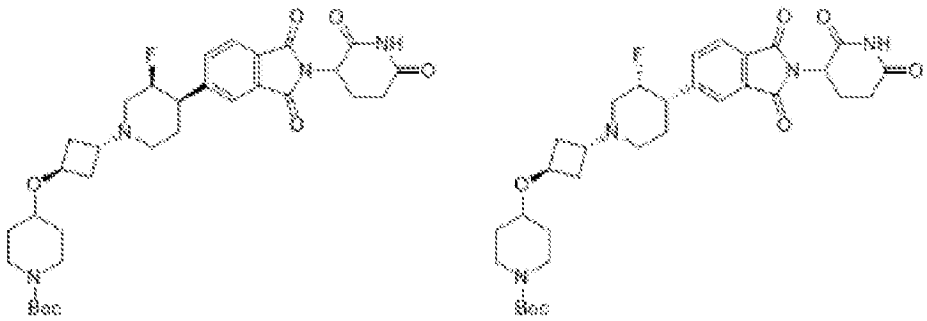
[00437] Стадия 5. Получение диметил-4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата





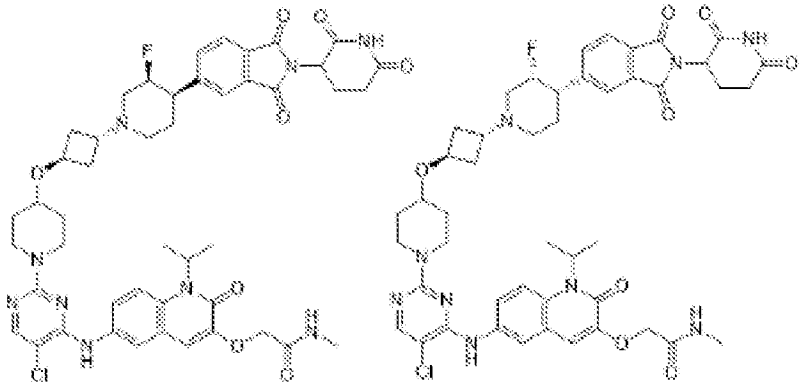
[00438] Раствор трет-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (2,66 г, 6,60 ммоль, 1,3 экв.), диметил-4-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата (1,50 г, 5,08 ммоль, 1 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (1,97 г, 15,24 ммоль, 2,7 мл, 3 экв.) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1) с получением требуемых продуктов в виде желтого масла (1,6 г, 2,92 ммоль, выход 57%). MS (ESI) *масса/заряд*: 571,2 $[M+23]^+$.

[00439] Стадия 6. Получение трет-бутил-4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00440] В раствор диметил-4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата и диметил-4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталата (700 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (420 мг, 2,55 ммоль, 2 экв.) в пиридине (10 мл) добавляли йодид лития (1,37 г, 10,21 ммоль, 8 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 0/1) с получением требуемых продуктов в виде желтого масла (500 мг, 0,82 ммоль, выход 64%). MS (ESI) *масса/заряд*: 613,3 $[M+1]^+$.

[00441] Стадии 7 и 8. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида и 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

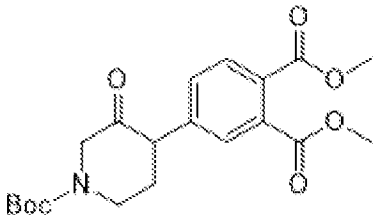


[00442] Пример 30 получали аналогично примеру 24 в соответствии со стадиями 7-8 с использованием материала, полученного на стадии 6 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 13% - 43%, 10 мин.) с получением требуемых продуктов в виде грязно-белого твердого вещества (40,9 мг, 0,04 ммоль, выход 31%, чистота 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 2H),

7,02 (s, 1H), 5,60-5,10 (m, 2H), 5,00-4,70 (m, 1H) 4,54 (s, 2H), 4,22-4,05 (m, 3H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 4H), 1,92-1,69 (m, 7H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,42-1,31 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 912,5 $[M]^+$.

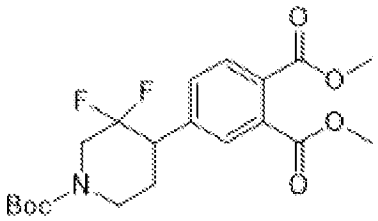
[00443] **Пример 31. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (соединение 137)**

[00444] Стадия 1. Получение диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата



[00445] В раствор диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-гидрокси-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (2 г, 5,08 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (3,23 г, 7,63 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1) с получением диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (1,4 г, 3,58 ммоль, выход 70%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,91 (d, *J*=1,6 Гц, 6H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 336,1 $[M-55]^+$.

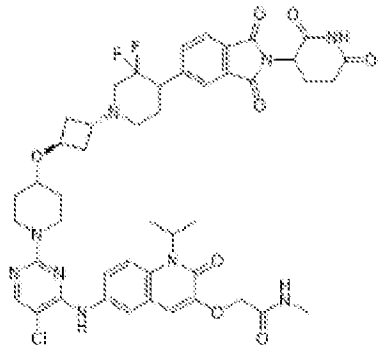
[00446] Стадия 2. Получение диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3,3-дифтор-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата



[00447] В раствор диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (1,40 г, 3,58 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ^4-сульфанил)этанамин (1,98 г, 8,94 ммоль, 2,0 мл, 2,5 экв.) при -78°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и смесь

экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250 * 50 * 10 мкм; подвижная фаза: [гексан - EtOH (0,1% FA)]; B%: 1% - 30%, 15 мин.) с получением требуемого продукта в виде желтого масла (650 мг, 1,57 ммоль, выход 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,73 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,05-2,70 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 436,3 $[M+23]^+$.

[00448] Стадии 4-8. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

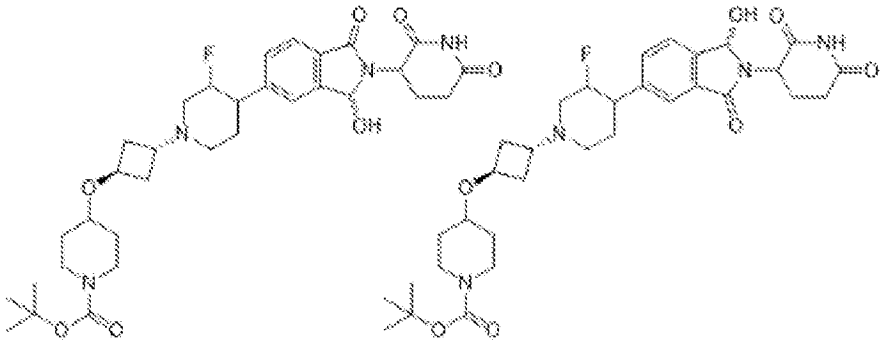


[00449] Пример 31 получали аналогично примеру 30 путем замены диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3,3-дифтор-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (полученного на стадии 2 данного примера) на диметил-4-((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталат и диметил-4-((3R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)фталат на стадии 4 примера 30. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (19,3 мг, 0,02 ммоль, выход 14%, чистота 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,70-5,23 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 3H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,91-1,77 (m, 3H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 930,6 $[M]^+$.

[00450] **Пример 32. 2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид и 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-**

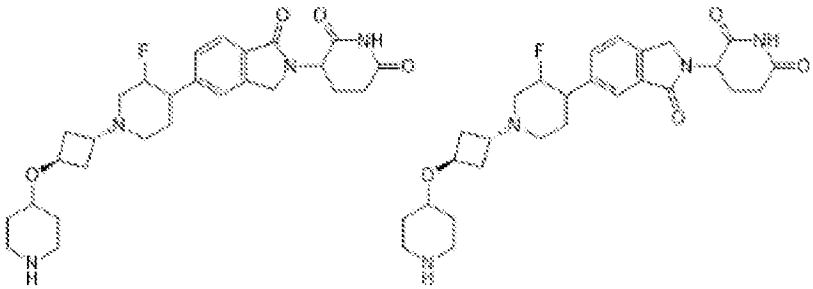
ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид (соединение 131)

[00451] Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(5-(3-фтор-1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(3-фтор-1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00452] В раствор трет-бутил-4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (пример 30, стадия 6; 450 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли цинковый порошок (816 мг, 12,49 ммоль, 17 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Смесь требуемых продуктов получали в виде желтого масла (400 мг, 0,6 ммоль, выход 88%). MS (ESI) масса/заряд: 615,2 $[M+1]^+$.

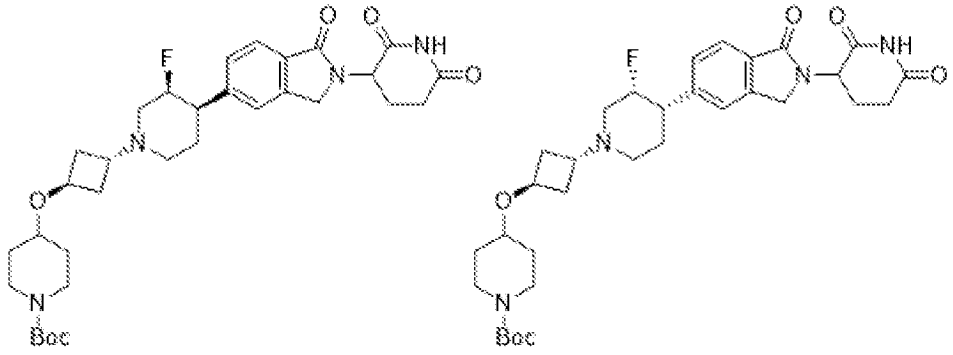
[00453] Стадия 2. Получение 3-(5-((цис)-3-фтор-1-((1r,3s)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-((цис)-3-фтор-1-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00454] В раствор продуктов из примера 32, стадии 1 (400 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтилсилан (378 мг, 3,25 ммоль, 5 экв.) и трифторуксусную кислоту (1,48 г, 13,01 ммоль, 1,0 мл, 20 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150

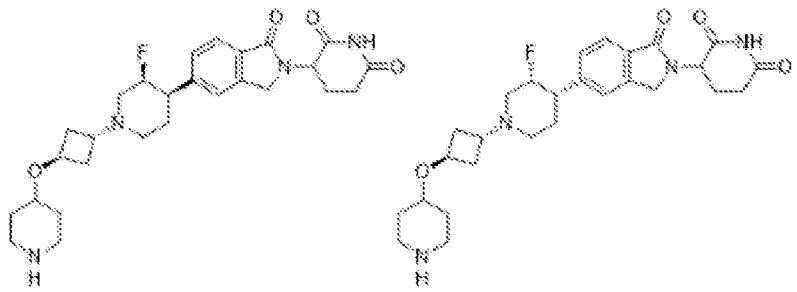
* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 8% - 38%, 10 мин.) с выделением 2 неочищенных фракций. Фракция 1: 3-[5-[3-фтор-1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (150 мг, 0,30 ммоль, выход 46%, Rt=0,233 мин., что также включает 2-й пик) получали в виде желтого масла. Фракция 2: 3-[6-[3-фтор-1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (150 мг, 0,30 ммоль, выход 46%, Rt=0,317 мин., что также включает пик 1) получали в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 499,3 $[M+1]^+$.

[00455] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



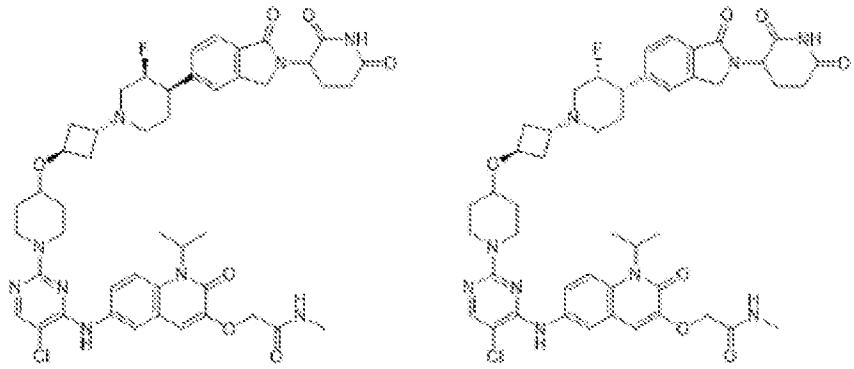
[00456] В раствор фракции 1 со стадии 2 (150 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (91 мг, 0,90 ммоль, 0,1 мл, 3 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли *трет*-бутил-(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилкарбонат (131 мг, 0,60 ммоль, 0,1 мл, 2 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол=15/1) с получением требуемых продуктов в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 8,00 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,85-4,60 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H) 3,39-3,30 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 5H), 1,97-1,80 (m, 5H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 599,3 $[M+1]^+$.

[00457] Стадия 4. Получение 3-(5-((3S,4R)-3-фтор-1-((1r,3S)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-((3R,4S)-3-фтор-1-((1r,3R)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00458] В раствор трет-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,17 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,85 г, 33,74 ммоль, 2,5 мл, 202,02 экв.), затем смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 25°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенных требуемых продуктов в виде желтого масла (80 мг, 0,16 ммоль, выход 96%). MS (ESI) *масса/заряд*: 499,3 $[M+1]^+$.

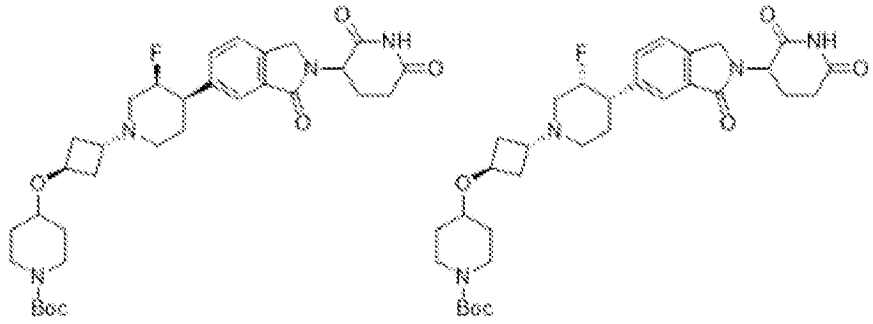
[00459] Стадия 5. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида и 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00460] Пример 32 получали аналогично примеру 23, стадии 12. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 17% - 47%, 10 мин.) с получением требуемых продуктов в виде грязно-белого твердого вещества (56,6 мг, 0,06 ммоль, выход 38%, чистота 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57-5,25 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,88-4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,00-2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,90-1,80(m, 5H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 898,4 $[M]^+$.

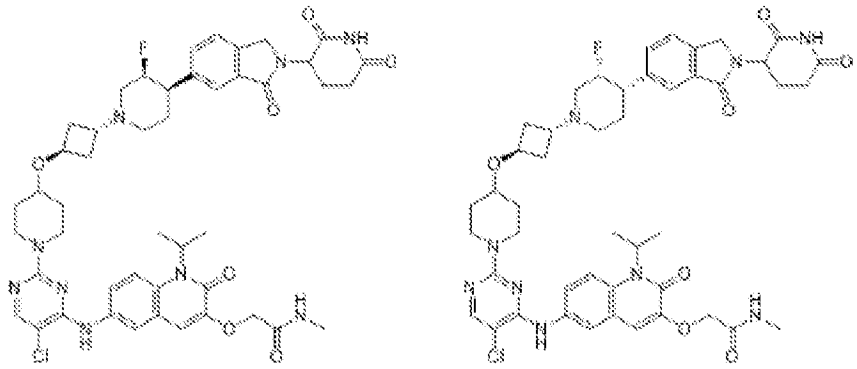
[00461] **Пример 33. 2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид и 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид (соединение 132)**

[00462] Стадия 1. Получение трет-бутил-4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00463] В раствор фракции 2 из примера 32, стадии 2 (150 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (91 мг, 0,90 ммоль, 3 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли трет-бутил-(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилкарбонат (131 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=15:1, Rf=0,43) с получением требуемых продуктов в виде белого продукта (110 мг, 0,18 ммоль, выход 61%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 8,00 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 2H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,82-4,57 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H) 3,39-3,30 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 5H), 1,97-1,80 (m, 5H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 599,3 $[M+1]^+$.

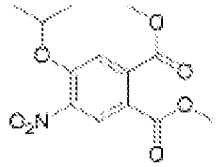
[00464] Стадии 2-3. Получение 3-(6-((3S,4R)-3-фтор-1-((1r,3S)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(6-((3R,4S)-3-фтор-1-((1r,3R)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00465] Пример 33 получали аналогично примеру 32, стадиям 4 и 5. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC {колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин.} с получением требуемых продуктов в виде грязно-белого твердого вещества (52,2 мг, 54,17 мкмоль, выход 38,58%, чистота 98%, формиатная соль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,57-5,25 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,88-4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,00-2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,90-1,80(m, 5H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 898,4 $[M]^+$.

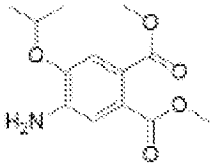
[00466] **Пример 34. Синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (соединения 159)**

[00467] Стадия 1. Получение диметил-4-изопропокси-5-нитробензол-1,2-дикарбоксилата



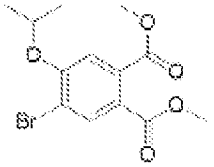
[00468] В смесь диметил-4-гидрокси-5-нитробензол-1,2-дикарбоксилата (3,00 г, 11,8 ммоль, 1 экв.) и 2-йодпропана (3,00 г, 17,6 ммоль, 1,5 экв.) в *N, N*-диметилформамида (30 мл) одной порцией добавляли карбонат калия (4,87 г, 35,3 ммоль, 3 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (50 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1, 5/1) с получением диметил-4-изопропокси-5-нитробензол-1,2-дикарбоксилата (2,9 г, 82%) в виде желтого масла.

[00469] Стадия 2. Получение диметил-4-амино-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата



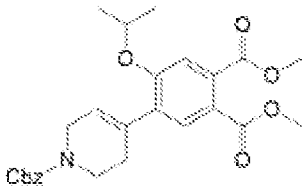
[00470] В смесь диметил-4-изопропокси-5-нитробензол-1,2-дикарбоксилата (2,9 г, 9,8 ммоль, 1 экв.) и хлорида аммония (5,22 г, 97,6 ммоль, 10 экв.) в этаноле (50 мл) и воде (5 мл) одной порцией добавляли железо (2,18 г, 39,0 ммоль, 4 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением диметил-4-амино-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,6 г, 99%) в виде желтого масла. Данный материал применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 268,1 $[M+H]^+$.

[00471] Стадия 3. Получение диметил-4-бром-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата



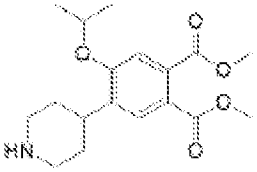
[00472] В смесь диметил-4-амино-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,6 г, 9,7 ммоль, 1 экв.) и бромида меди (1,81 г, 12,6 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (60 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (3,0 г, 29,1 ммоль, 2,99 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 6 часов. Смесь выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением диметил-4-бром-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (1,71 г, 53%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 352,7 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)δ 8,03 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). 3,88 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

[00473] Стадия 4. Получение диметил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата



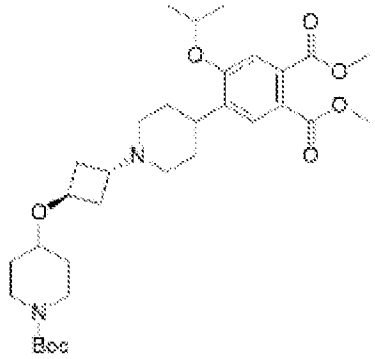
[00474] Смесь диметил-4-бром-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (1,70 г, 5,1 ммоль, 1 экв.), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,64 г, 7,7 ммоль, 1,5 экв.), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан-дихлорпалладий-железа (167 мг, 0,2 ммоль, 0,05 экв.) и фторида цезия (1,56 г, 10,3 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) с получением диметил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,2 г, 91%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 468,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)δ 7,53 (s, 1H), 7,32-7,26 (s, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,76-5,75 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,41 (br s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

[00475] Стадия 5. Получение диметил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата



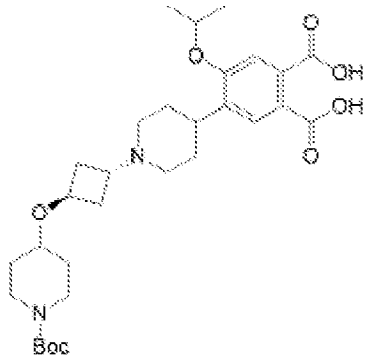
[00476] В раствор диметил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,2 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) и трифторэтаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,5 г) и 10% гидроксид палладия на угле (0,5 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 35°C в течение 6 часов, после чего реакционную смесь фильтровали и раствор фильтрата концентрировали с получением диметил-4-изопропокси-5-(4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (1,5 г, 95%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 336,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)δ 7,64 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,76-2,75 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,65-1,64 (m, 2H), 1,39 (d, J= 6,0 Гц, 6H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 6. Получение диметил-4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата



[00477] В смесь диметил-4-изопропокси-5-(4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (1,5 г, 4,5 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,89 г, 4,7 ммоль, 1,05 экв.) в ацетонитриле (30 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,73 г, 13,4 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере азота. В данную смесь добавляли воду (50 мл), перемешивали при 25°C в течение 5 минут. Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 20 мин.) с получением диметил-4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,1 г, 79%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 589,3 $[M+H]^+$.

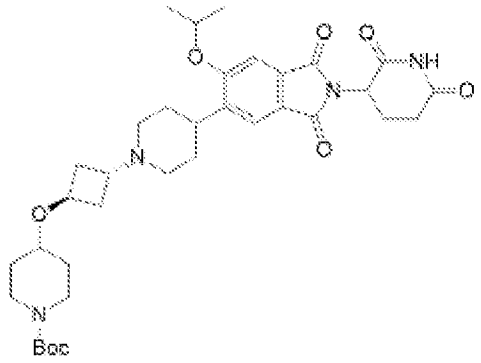
[00478] Стадия 7. Получение 4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксифталевой кислоты



[00479] В смесь диметил-4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,0 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл), метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид калия (953 мг, 17,0 ммоль, 5 экв.) и нагревали до 50°C в течение 6 часов. Реакцию затем охлаждали до 0°C и регулировали pH до 5-6 с помощью трифторуксусной кислоты. Водную фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 30% -

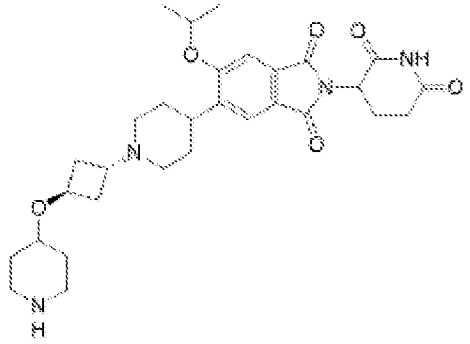
60%, 20 мин.) с получением 4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксифталевой кислоты (1,4 г, 73%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 561,3 $[M+H]^+$.

[00480] Стадия 8. Получение *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00481] Смесь 4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-5-изопропоксифталевой кислоты (0,7 г, 1,2 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (410 мг, 2,5 ммоль, 2 экв.) в пиридине (10 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 6 часов в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол=от 50/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 85%) в виде голубого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 653,4 $[M+H]^+$.

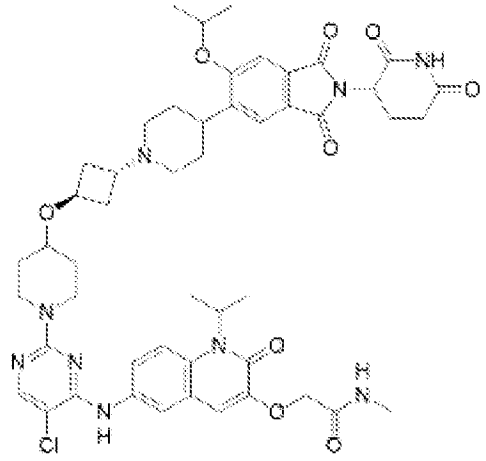
[00482] Стадия 9. Получение 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-изопропокси-6-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона



[00483] В смесь *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлороводород/диоксан (4 М, 20 мл, 52,22 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C с получением дигидрохлорида 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-изопропокси-6-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-

пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (0,86 г, 90%) в виде голубого твердого вещества. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 552,69 $[M+H]^+$.

[00484] Стадия 10. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

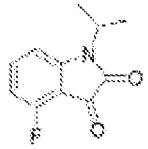


[00485] В смесь дигидрохлорида 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-изопропокси-6-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (680 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (379,39 мг, 869,6 мкмоль, 0,8 экв.) в (метилсульфинил)метане (10 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1 мл, 5,4 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (135 мг, 13%) в виде розового твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 952,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59-5,19 (m, 1H), 5,14 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 3H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,02 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,69 (d, J=8,4 Гц, 3H), 2,62-3,57 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 3H), 1,93-1,76 (m, 6H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,58 (d, *J*=6,0 Гц, 6H).

[00486] Соединение 160 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 159.

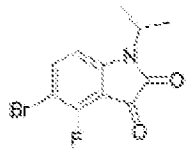
[00487] **Пример 35. Синтез 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (соединения 161)**

[00488] Стадия 1. Получение 4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона



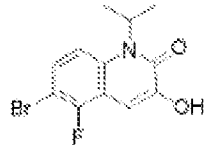
[00489] В перемешиваемый раствор DMF (40 мл) добавляли 4-фториндолин-2,3-дион (5 г, 30 ммоль, 1 экв.) и NaH (0,87 г, 36 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь по каплям добавляли 2-йодпропан (7,7 г, 45 ммоль, 1,5 экв.) в течение 5 минут при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, регулировали pH до 5 с помощью HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл), органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона (3 г, 47%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 208,10.

[00490] Стадия 2. Получение 5-бром-4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона



[00491] В перемешиваемый раствор 4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона (2 г, 9,6 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) порциями добавляли NBS (2,2 г, 12 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали с помощью воды с получением 5-бром-4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона (2,1 г, 76%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 285,90.

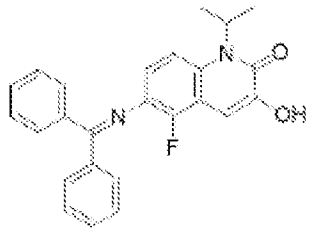
[00492] Стадия 3. Получение 6-бром-5-фтор-3-гидрокси-1-изопропилхинолин-2-она



[00493] В перемешиваемый раствор 5-бром-4-фтор-1-изопропилиндол-2,3-диона (2,1 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) и TEA (1,5 г, 14,6 ммоль, 2 экв.) в этаноле по каплям добавляли $TMSCHN_2$ (0,84 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота, затем

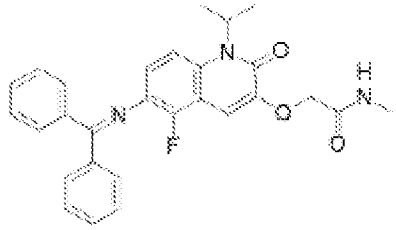
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2/PE=8:1) с получением 6-бром-5-фтор-3-гидрокси-1-изопропилхинолин-2-она (1,2 г, 54%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 300,25.

[00494] Стадия 4. Получение 2-({6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида)



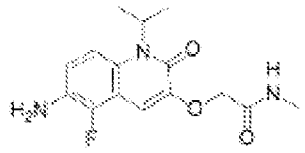
[00495] В раствор 6-бром-5-фтор-3-гидрокси-1-изопропилхинолин-2-она (700 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) и дифенилметанимина (422 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (448 мг, 4,6 ммоль, 2 экв.), BINAP (290 мг, 0,46 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (213 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение ночи при 90°C в атмосфере азота, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA=10:1) с получением 6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-3-гидрокси-1-изопропилхинолин-2-она (470 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 401,20.

[00496] Стадия 5. Получение 2-({6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



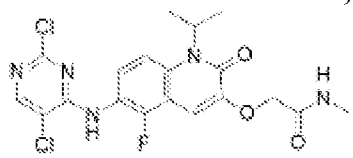
[00497] В перемешиваемый раствор 6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-3-гидрокси-1-изопропилхинолин-2-она (420 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-N-метилацетамида (159 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) порциями добавляли K_2CO_3 (289 мг, 2 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем суспендировали в ледяной воде, твердые вещества собирали путем фильтрации с получением 2-({6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (350 мг, 70%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 472,15.

[00498] Стадия 6. Получение 2-[(6-амино-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида



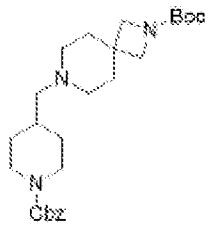
[00499] В перемешиваемый раствор 2-({6-[(дифенилметилиден)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (350 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) и NaOAc (61 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) по каплям добавляли гидрохлорид гидроксиламина (154 мг, 2,2 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2:MeOH=96%) с получением 2-[(6-амино-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (150 мг, 65%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 308,20.

[00500] Стадия 7. Получение 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00501] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли 2-[(6-амино-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (320 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и 2,4,5-трихлорпиримидин (381 мг, 2 ммоль, 2 экв.), BuOH (5 мл) и DIEA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок суспендировали в PE, фильтровали и осадок на фильтре промывали PE с получением 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (420 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 454,25.

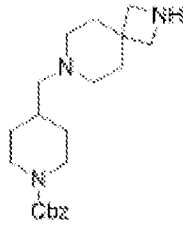
[00502] Стадия 8. Получение трет-бутил-7-([1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00503] В перемешиваемый раствор трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (10,0 г, 44,2 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (100 мл) добавляли бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (10,93 г, 44,2 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 25°C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли $NaBH(OAc)_3$ (28,1 г, 132,5 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при

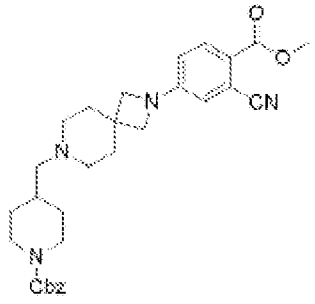
комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 60% за 20 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-7-([1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (20 г, 98%) в виде коричневого масла. MS (ESI): *масса/заряд* 458,29 [MH^+].

[00504] Стадия 9. Получение бензил-4-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-илметил}пиперидин-1-карбоксилата



[00505] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-({1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5,5 г, 1 экв.) в DCM (60 мл) добавляли TFA (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. pH остатка регулировали до 8 путем добавления водн. Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-4-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-илметил}пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,46 г, 80%). MS (ESI): *масса/заряд* 357,5 $[M+H]^+$.

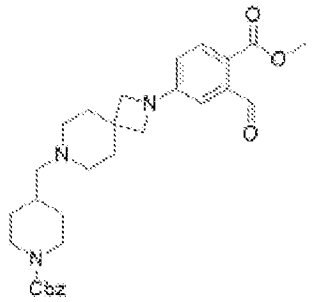
[00506] Стадия 10. Получение бензил-4-([2-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00507] В перемешиваемую смесь бензил-4-[2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-илметил]пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-циано-4-фторбензоата (0,75 г, 0,004 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 100°C в атмосфере азота. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100

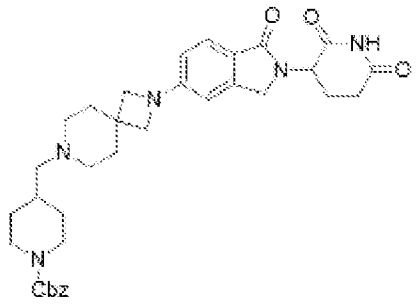
мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/NH_4HCO_3 в воде, градиент от 10% до 65% за 25 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением бензил-4-([2-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 517,20 $[M+H]^+$.

[00508] Стадия 11. Получение бензил-4-([2-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00509] В перемешиваемый раствор бензил-4-([2-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (800,0 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (40 мл), AcOH (20 мл) и воде (20 мл) добавляли никель Ренея (454,4 мг, 7,7 ммоль, 5,0 экв.) и гипофосфит натрия (1362,3 мг, 15,5 ммоль, 10,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (2×100 мл), раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/NH_4HCO_3 в воде, градиент от 10% до 60% за 25 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением бензил-4-([2-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества.

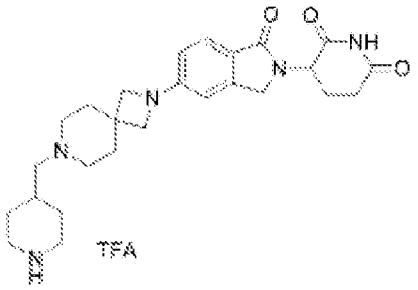
[00510] Стадия 12. Получение бензил-4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00511] В перемешиваемый раствор бензил-4-([2-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (400,0 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл)/MeOH (4 мл), HOAc (две капли)

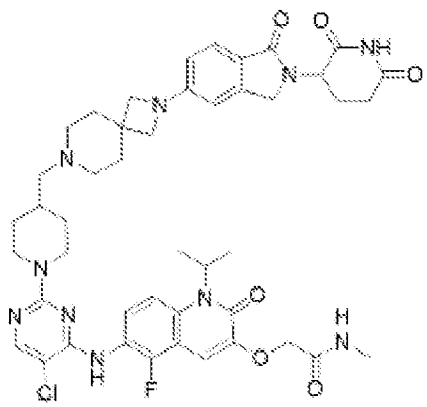
добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (190,0 мг, 1,2 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 35°C. В вышеуказанную смесь добавляли $NaBH_3CN$ (145,1 мг, 2,3 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л) NH_4HCO_3, градиент от 10% до 65% за 25 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением бензил-4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 600,30 $[M+H]^+$.

[00512] Стадия 13. Получение 3-[1-оксо-5-[7-(пиперидин-4-илметил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00513] Раствор бензил-4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (270,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (5 мл) перемешивали в течение 3 часов при 60°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[1-оксо-5-[7-(пиперидин-4-илметил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, трифторуксусная кислота (200 мг, 95%) в виде коричневого масла. MS (ESI): масса/заряд 466,4 $[M+H]^+$.

[00514] Стадия 14. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида



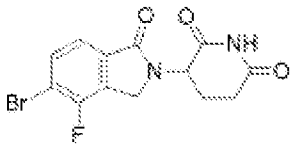
[00515] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли 3-{1-оксо-5-[7-(пиперидин-4-илметил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (200 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) и 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (195 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.). В вышеуказанную смесь добавляли DIEA (0,5 мл) и DMSO (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 часов при 100°C. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (75,2 мг, 19%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,50-6,48 (m, 2H), , 5,06-5,04 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33-4,19 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 5H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 5H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 6H), 0,98-0,88 (m, 2H); MS (ESI): масса/заряд 881,45 $[M+H]^+$.

[00516] Соединения 169 и 171 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 161.

[00517] Соединения 172 и 173 можно получать с помощью процедур, аналогичных таковым для соединений 159 и 161.

[00518] **Пример 36. Синтез 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (соединения 162)**

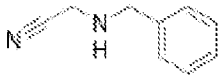
[00519] Стадия 1. Получение 3-(5-бром-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00520] В перемешиваемый раствор метил-4-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (1,15 г, 3,5 ммоль, 1 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,45 г, 3,5 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле добавляли TEA (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный осадок перемешивали в течение 2 часов при 120°C в атмосфере азота в уксусной кислоте, затем концентрировали в вакууме. В вышеуказанную смесь добавляли ледяную воду. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением 3-(5-бром-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-

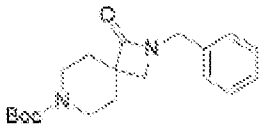
ил)пиперидин-2,6-диона (650 мг, 54%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 340,95 $[M+H]^+$.

[00521] Стадия 2. Получение 2-(бензиламино)ацетонитрила



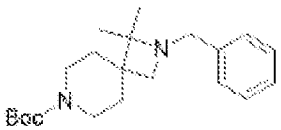
[00522] В раствор бензиламина (30 г, 279,9 ммоль, 1,00 экв.) и хлорацетонитрила (21 г, 279,9 ммоль, 1,0 экв.) в 500 мл ацетонитрила добавляли K_2CO_3 (46,5 г, 335,8 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C в атмосфере воздуха. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением 2-(бензиламино)ацетонитрила (36,0 г, 88%) в виде масла. MS (ESI): *масса/заряд* 147,35 $[M+H]^+$.

[00523] Стадия 3. Получение трет-бутил-2-бензил-1-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



[00524] В круглодонной колбе объемом 1 л в раствор 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (68,02 г, 264,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 M в THF, 247 мл, 2 экв.) при -78°C в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 минут и затем по каплям добавляли раствор 2-{[(3Z)-2-метилиденепент-3-ен-1-ил]амино}ацетонитрила (36 г, 264,3 ммоль, 1,00 экв.) в 100 мл THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин. при -78°C, медленно нагревали до комнатной температуры в течение периода 60 минут и продолжали перемешивание в течение еще 6 часов. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (200 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:1) с получением трет-бутил-2-бензил-1-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (26,2 г, 32%) в виде масла. MS (ESI): *масса/заряд* 331,35 $[M+H]^+$.

[00525] Стадия 4. Получение трет-бутил-2-бензил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



[00526] В круглодонной колбе объемом 1 л в раствор трет-бутил-2-бензил-1-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (26,2 г, 78,7 ммоль, 1,00 экв.) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина (19,54 г, 95,1 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (500 мл) при комнатной

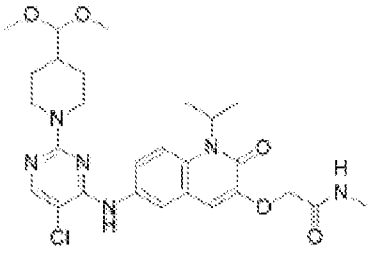
температуре по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (26,84 г, 95,1 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин., а затем по каплям добавляли раствор MeMgBr (в 3 M Et_2O, 28,15 г, 236,0 ммоль, 3,0 экв.) в 50 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C, (медленно нагревали до комнатной температуры в течение периода 30 мин. и продолжали перемешивание еще в течение ночи). Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн.) (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 5% до 65% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,7 г, 10%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 345,30 $[M+H]^+$.

[00527] Стадия 5. Получение трет-бутил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



[00528] В раствор трет-бутил-2-бензил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,8 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в 15 мл MeOH добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,37 г, 2,6 ммоль, 0,5 экв.) в резервуаре под давлением. Полученную смесь перемешивали при 40°C под давлением водорода, составляющим 20 фунтов/кв. дюйм, в течение 20 часов, затем фильтровали через слой целита и раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 255,35 $[M+H]^+$.

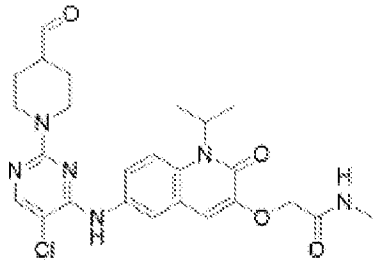
Стадия 6. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида



[00529] В перемешиваемую смесь 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (2 г, 4,6 ммоль, 1,00 экв.) и 4-(диметоксиметил)пиперидина (1,09 г, 6,9 ммоль, 1,5 экв.) в 10 мл DMSO добавляли DIEA (2,40 мл, 13,8 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 100°C в атмосфере воздуха. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной

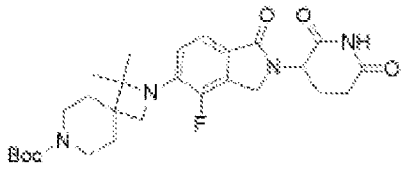
температуры, добавляли холодную воду. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали водой с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (2,45 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

[00530] Стадия 7. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



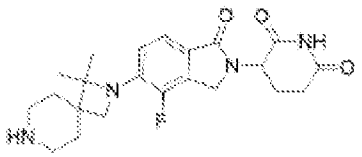
[00531] В круглодонной колбе объемом 50 мл объединяли 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (220 мг), воду (1,0 мл), TFA (2,0 мл) и DCM (4,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере воздуха. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (202 мг) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00532] Стадия 8. Получение трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



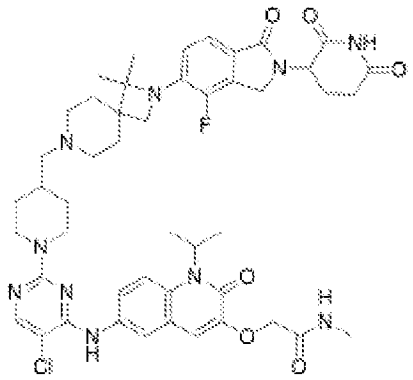
[00533] В перемешиваемый раствор трет-бутил-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (450,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(5-бром-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (603,5 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-о-пиколин (148,8 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1729,2 мг, 5,3 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 80°C в атмосфере азота. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 65% за 30 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (420 мг, 45%) в виде твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 513,25 $[M+H]^+$.

[00534] Стадия 9. Получение 3-(5-{1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00535] *трет*-Бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (420,0 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) и TMSOTf (544,2 мг, 2,5 ммоль, 3,0 экв.) поглощали в DCM (12 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5-{1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (362 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 415,25 $[M+H]^+$.

[00536] Стадия 10. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида



[00537] 3-(5-{1,1-Диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (169,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) и 2-[(6-{[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (209,2 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) объединяли в DCE (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (259,3 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение еще 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1, 3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 60% за 30 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (77,6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, *J*=8,2 Гц, 1H),

7,03 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5,42-5,10 (m, 1H), 5,04 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (d, *J*=16,8 Гц, 3H), 4,26 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,83-2,70 (s, 5H), 2,68 (d, *J*=4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,88-1,71 (m, 7H), 1,57 (d, *J*=7,0 Гц, 8H), 1,32 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,02 (d, *J*=12,4 Гц, 2H); MS (ESI) *масса/заряд* 911,40 $[M+H]^+$.

[00538] **Пример 37. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 163)**

[00539] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-N-[3-(4-пиридилокси)циклобутил]карбамата



[00540] В раствор *трет*-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (28,5 г, 152,2 ммоль, 1 экв.), пиридин-4-ола (21,71 г, 228,3 ммоль, 1,5 экв.) и трифенилфосфина (99,81 г, 380,5 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (67,71 г, 334,9 ммоль, 65,1 мл, 2,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 110°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно суспендировали в смеси петролейный эфир/этилацетат (3/1, 300 мл), фильтровали и раствор фильтрата концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 5% - 35%, 25 мин.) с получением *трет*-бутил-N-[3-(4-пиридилокси)циклобутил]карбамата (32,1 г, 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 265,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43-8,29 (m, 2H), 7,31 (br d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

[00541] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-N-[3-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)оксициклобутил]карбамата



[00542] В раствор *трет*-бутил-N-[3-(4-пиридилокси)циклобутил]карбамата (32,1 г, 121,4 ммоль, 1 экв.) в толуоле (320 мл) добавляли бензилбромид (22,85 г, 133,6 ммоль, 15,9 мл, 1,1 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл) и фильтровали в вакууме. Осадок на фильтре растворяли в метаноле и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[3-(1-

бензилпиридин-1-ий-4-ил)оксициклобутил]карбамата (45 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества.

[00543] Стадия 3. Получение *трет*-бутил-N-[3-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]циклобутил]карбамата



[00544] В раствор *трет*-бутил-N-[3-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)оксициклобутил]карбамата (45 г, 126,6 ммоль, 1 экв.) в этаноле (700 мл) добавляли борогидрид натрия (7,18 г, 189,9 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл), перемешивали при 25°C в течение 10 минут и разбавляли водой (300 мл). Смесь концентрировали в вакууме для удаления этанола, остаток экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1:2) с получением *трет*-бутил-N-[3-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]циклобутил]карбамата (30,5 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23 (dt, J=2,8, 5,6 Гц, 2H), 4,42 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,20 (t, J=6,0 Гц, 4H), 2,05 (br s, 2H), 1,36 (s, 9H).

[00545] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-N-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]карбамата



[00546] В раствор *трет*-бутил-N-[3-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]циклобутил]карбамата (30,5 г, 85,1 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (400 мл) и этаноле (600 мл) добавляли 5% палладий на угле (10 г) и 5% гидроксид палладия на угле (10 г) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 24 часов. Смесь фильтровали через слой целита, раствор фильтрата концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]карбамата (20,41 г, неочищенного) в виде светло-зеленой смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,73 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,07 (td, J=4,0, 12,8 Гц, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,15 (br dd, J=6,0, 10,8 Гц, 2H), 1,86 (br s, 2H), 1,45-1,37 (m, 11H).

[00547] Стадия 5. Получение бензил-4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



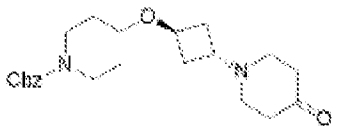
[00548] В раствор *трет*-бутил-N-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]карбамата (20,41 г, 75,5 ммоль, 1 экв.) и бензилхлорформиата (15,45 г, 90,6 ммоль, 12,9 мл, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (230 мл) добавляли бикарбонат натрия (1 М, 226,5 мл, 3 экв.) при 0°С. Реакционный раствор перемешивали при 25°С в течение 12 часов, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1:2) с получением бензил-4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (25,8 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, 400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,94-4,70 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 2H), 3,43 (tt, *J*=4,0, 8,0 Гц, 1H), 3,16 (ddd, *J*=3,2, 9,6, 13,2 Гц, 2H), 2,47-2,25 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,77 (br dd, *J*=2,8, 7,6 Гц, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00549] Стадия 6. Получение бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00550] Раствор бензил-4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (25,8 г, 63,8 ммоль, 1 экв.) в смеси хлороводород/метанол (4 М, 230 мл, 14 экв.) перемешивали при 25°С в течение 2 часов. Раствор концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (21,8 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

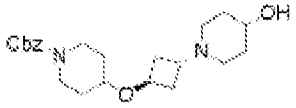
[00551] Стадия 7. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[2-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00552] В раствор гидрохлорида бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (21,8 г, 64,0 ммоль, 1 экв.) и йодида 1,1-диметил-4-оксопиперидин-1-ия (27,41 г, 107,4 ммоль, 1,7 экв.) в этаноле (200 мл) и воде (200 мл) добавляли карбонат калия (10,96 г, 79,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°С и концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×100 мл), органический слой высушивали над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0:1) с получением бензил-4-[3-(4-оксо-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (8,89 г, 36%) в виде светло-желтой смолы. MS (ESI) *масса/заряд*: 405,3 $[M+H_2O+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (br t, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,87 (br d, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,47 (tt, *J*=4,0, 8,4 Гц, 1H), 3,15 (ddd, *J*=3,6, 9,6, 13,2 Гц, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 4H), 2,51-2,42 (m, 4H), 2,40-2,06 (m, 4H), 1,80 (br d, *J*=2,0 Гц, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

[00553] Стадия 8. Получение бензил-4-[3-(4-гидрокси-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00554] В раствор бензил-4-[3-(4-оксо-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (18,9 г, 48,9 ммоль, 1 экв.) в этаноле (250 мл) добавляли борогидрид натрия (2 г, 52,9 ммоль, 1,08 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (30 мл) при 0°C, затем разбавляли с помощью 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (вода (0,225% FA) - ACN) с получением формиата бензил-4-[3-(4-гидрокси-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (18,3 г, 86%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,87 (br d, *J*=11,6 Гц, 2H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,14 (ddd, *J*=3,2, 9,6, 13,2 Гц, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,35-2,02 (m, 5H), 2,04-1,71 (m, 6H), 1,57-1,34 (m, 4H).

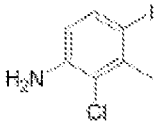
[00555] Стадия 9. Получение бензил-4-[3-(4-йод-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00556] Смесь бензил-4-[3-(4-гидрокси-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,6 ммоль, 1 экв.), имидазола (526 мг, 7,7 ммоль, 3 экв.), трифенилфосфина (1,35 г, 5,2 ммоль, 2 экв.) и йода (980 мг, 3,9 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (25 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (вода (0,225% FA) - ACN) с получением бензил-4-[3-(4-йод-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (0,76 г, 59%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,54-4,01 (m, 2H), 3,91-3,77 (m,

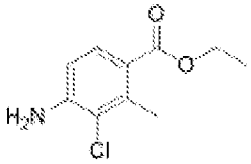
2H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,75-2,35 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 7H), 1,79 (br d, *J*=2,0 Гц, 2H), 1,60-1,48 (m, 4H).

[00557] Стадия 10. Получение 2-хлор-4-йод-3-метиланилина



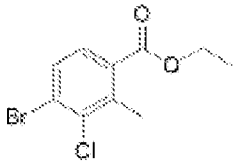
[00558] В раствор 2-хлор-3-метиланилина (10 г, 70,6 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (200 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (15,89 г, 70,6 ммоль, 1 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1, 5/1) с получением 2-хлор-4-йод-3-метиланилина (4,8 г, 25%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 267,7 $[M+H]^+$.

[00559] Стадия 11. Получение этил-4-амино-3-хлор-2-метилбензоата



[00560] В раствор 2-хлор-4-йод-3-метиланилина (4,8 г, 17,9 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (3,63 г, 35,9 ммоль, 5,0 мл, 2 экв.) в этаноле (80 мл) добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,26 г, 1,8 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью CO несколько раз. Затем смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 40°C. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10:1 до 2/1) с получением этил-4-амино-3-хлор-2-метилбензоата (1,15 г, 30%) в виде желтого твердого вещества.

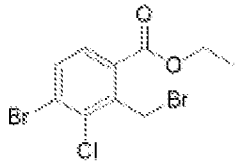
[00561] Стадия 12. Получение этил-4-бром-3-хлор-2-метилбензоата



[00562] В смесь этил-4-амино-3-хлор-2-метилбензоата (1,2 г, 5,6 ммоль, 1 экв.) и броммеди (1,21 г, 8,4 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (50 мл) одной порцией добавляли трет-бутилнитрит (1,74 г, 16,8 ммоль, 3 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

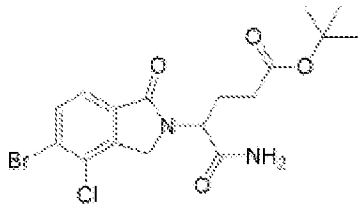
(петролейный эфир/этилацетат=10/1, 2/1) с получением этил-4-бром-3-хлор-2-метилбензоата (1,42 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

[00563] Стадия 13. Получение этил-4-бром-2-(бромметил)-3-хлорбензоата



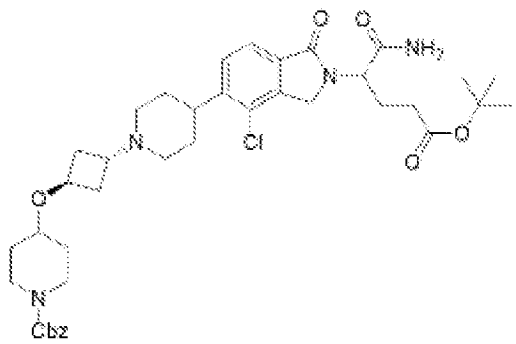
[00564] В смесь этил-4-бром-3-хлор-2-метилбензоата (1,2 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) и NBS (1,15 г, 6,5 ммоль, 1,5 экв.) в тетрахлориде углерода (15 мл) одной порцией добавляли AIBN (355 мг, 2,2 ммоль, 0,5 экв.) при 80°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, затем охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1, 5/1) с получением этил-4-бром-2-(бромметил)-3-хлорбензоата (1,42 г, 92%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,53 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H)

[00565] Стадия 14. Получение *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата



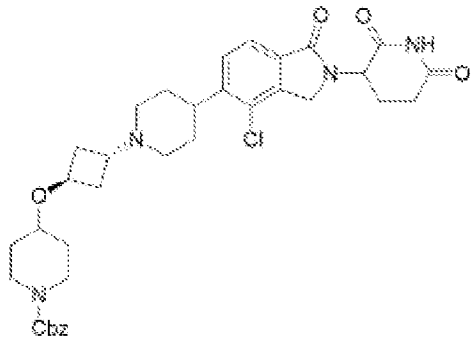
[00566] В смесь этил-4-бром-2-(бромметил)-3-хлорбензоата (1,41 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата (960 мг, 4,8 ммоль, 1,2 экв.) в N, N-диметилформамиде (15 мл) одной порцией добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,53 г, 11,9 ммоль, 3 экв.) при 40°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 минут, затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (1,51 г, 88%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 455,3 $[M+Na]^+$.

[00567] Стадия 15. Получение бензил-4-[3-[4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00568] Во флакон объемом 15 мл, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (285 мг, 0,7 ммоль, 1,3 экв.), бензил-4-[3-(4-йод-1-пиперидил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (7 мг, 0,01 ммоль, 0,01 экв.), никель(II)-(4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)дихлорид (1 мг, 0,003 ммоль, 0,005 экв.), бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (149 мг, 0,6 ммоль, 0,2 мл, 1 экв.) и карбонат натрия (127 мг, 1,2 ммоль, 2 экв.) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и облучали с помощью синей LED-лампы мощностью 34 Вт (на расстоянии 7 см) с охлаждающим вентилятором для поддержания температуры реакции на уровне 25°C в течение 14 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1, 0/1) с получением бензил-4-[3-[4-[2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 723,5 $[M+H]^+$.

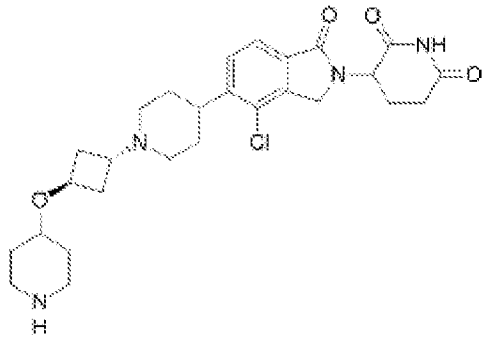
[00569] Стадия 16. Получение бензил-4-[3-[4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00570] В смесь бензил-4-[3-[4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновую кислоту (401 мг, 1,7 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл), доводили pH до 7-8 с помощью твердого гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 5 минут. Водную

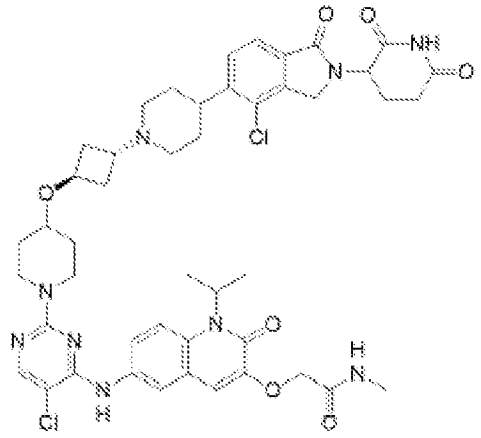
фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением бензил-4-[3-[4-[4-хлор-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 649,5 $[M+H]^+$.

[00571] Стадия 17. Получение 3-[4-хлор-1-оксо-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00572] В смесь бензил-4-[3-[4-[4-хлор-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (2 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,1 мл, 1,1 ммоль, 3,34 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 1% - 25%, 10 мин.) с получением формиата 3-[4-хлор-1-оксо-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (120 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 515,0 $[M+H]^+$.

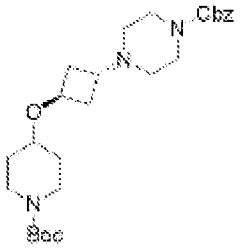
[00573] Стадия 18. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[4-хлор-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00574] В смесь формиата 3-[4-хлор-1-оксо-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (83 мг, 0,2 ммоль, 0,9 экв.) в (метилсульфинил)метане (3 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (138 мг, 1,1 ммоль, 5 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C, разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[4-хлор-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (63,5 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 914,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_6$) δ 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 3H), 7,59 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,50-5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, *J*=5,2 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, *J* =17,6 Гц, 1H), 4,32 (d, *J* =17,6 Гц, 1H), 4,20-4,11 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,69 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 8H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,43-1,35 (m, 2H).

[00575] **Пример 38. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 164)**

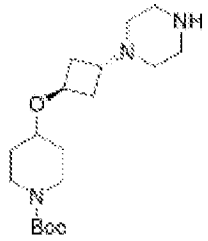
[00576] Стадия 1. Получение бензил-4-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата



[00577] В раствор бензилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 4,5 ммоль, 0,9 мл, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,76 г,13,6 ммоль, 2,37 мл, 3 экв.) и трет-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (1,83 г, 4,5 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 35°C в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 30% - 50%, 15 мин.) с получением бензил-4-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 93%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд: 474,3 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

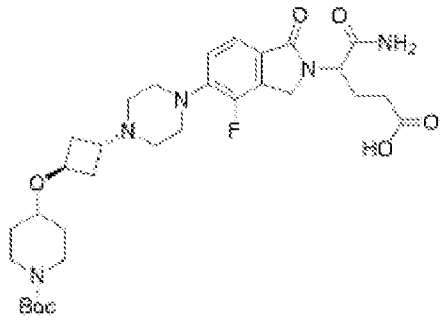
δ 7,42-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 4H), 3,43 (tt, *J*=4,0, 8,4 Гц, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (br t, *J*=6,0 Гц, 1H), 2,34 (br s, 4H), 2,21 (td, *J*=6,0, 12,4 Гц, 2H), 2,11 (dt, *J*=4,0, 8,4 Гц, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 11H).

[00578] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-4-(3-пиперазин-1-илциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00579] В раствор бензил-4-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 4,2 ммоль, 1 экв.) в трифторэтиловом спирте (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (100 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 часов, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-пиперазин-1-илциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 98%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

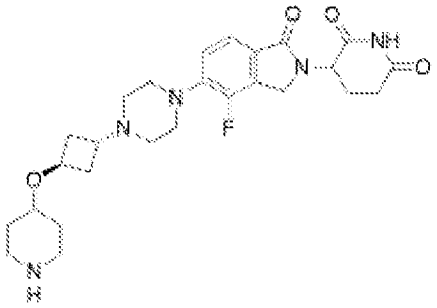
[00580] Стадия 3. Получение 5-амино-4-[5-[4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентановой кислоты



[00581] В смесь 3-(5-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (700 мг, 2,1 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-(3-пиперазин-1-илциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (835 мг, 2,5 ммоль, 1,2 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (8 мл) одной порцией добавляли карбонат цезия (2,01 г, 6,2 ммоль, 3 экв.) и Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-о-пиколин (100 мг, 0,1 ммоль, 0,05 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, затем охлаждали до 20°C и выливали в ледяную воду (30 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (в условиях TFA;

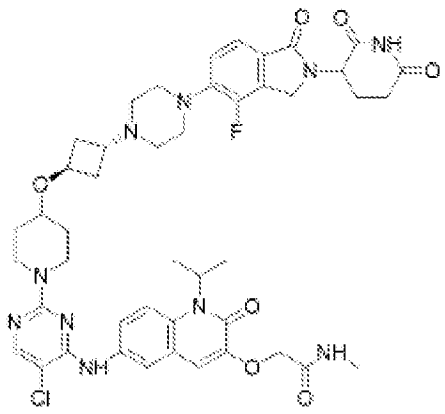
подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 18 мин.) с получением 5-амино-4-[5-[4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентановой кислоты (620 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 618,5 $[M+1]^+$.

[00582] Стадия 4. Получение 3-[4-фтор-1-оксо-5-[4-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00583] Раствор 5-амино-4-[5-[4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]пиперазин-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентановой кислоты (297 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и (1*R*)-(-)-10-камфорасульфоновой кислоты (335 мг, 1,4 ммоль, 3 экв.) в ацетонитриле (13 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (в условиях FA; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 0% - 20%, 7 мин.) с получением 3-[4-фтор-1-оксо-5-[4-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (160 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 500,4 $[M+1]^+$.

[00584] Стадия 5. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[7-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



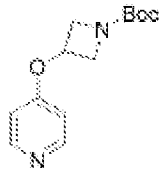
[00585] Смесь 3-[4-фтор-1-оксо-5-[4-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (160 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.), 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (154 мг, 0,4 ммоль, 1,1 экв.) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,17 мл, 3 экв.) в

диметилсульфоксиде (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном. Остаток очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (в условиях FA; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 7 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (49,5 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 899,3 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,08 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,62-4,42 (m, 3H), 4,31 (br d, J=16,8 Гц, 1H), 4,25-4,07 (m, 3H), 3,24 (br d, J=10,8 Гц, 3H), 3,14 (br s, 4H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 5H), 2,25-2,14 (m, 2H), 1,98 (br dd, J=4,8, 7,6 Гц, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,30 (m, 2H).

[00586] Соединения 175, 176, 178 и 182 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 164.

[00587] **Пример 39. Синтез бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата и бензил-4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (соединения 165)**

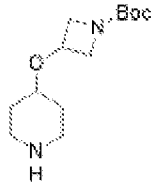
[00588] Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(пиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата



[00589] В раствор пиридин-4-ола (4 г, 42,1 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (7,29 г, 42,1 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли трифенилфосфин (16,55 г, 63,1 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (12,76 г, 63,1 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ацетонитрил]; B%: 5% - 30%, 25 мин.) с получением трет-бутил-3-(4-пиридилокси)азетидин-1-карбоксилата (9 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

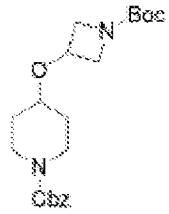
MS (ESI) *масса/заряд*: 251,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48-8,32 (m, 2 H), 6,94-6,81 (m, 2 H), 5,11-5,06 (m, 1 H), 4,41-4,27 (m, 2 H), 3,88-3,75 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(пиперидин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата



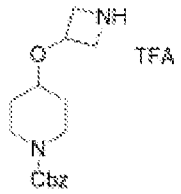
[00590] В раствор трет-бутил-3-(4-пиридилокси)азетидин-1-карбоксилата (8 г, 32,0 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (80 мл) добавляли диоксид платины (1,45 г, 6,4 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 70°C в течение 24 часов, затем фильтровали и раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(4-пиперидилокси)азетидин-1-карбоксилата с уксусной кислотой (14 г, неочищенного) в виде бесцветного масла.

[00591] Стадия 3. Получение бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00592] В раствор трет-бутил-3-(4-пиперидилокси)азетидин-1-карбоксилата с уксусной кислотой (10 г, 31,6 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (15,99 г, 158,0 ммоль, 5 экв.) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Бензил(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (9,45 г, 37,9 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли при 0°C и полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 120 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-7% этилацетат/петролейный эфир, 60 мл/мин.) с получением бензил-4-(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксипиперидин-1-карбоксилата (10,3 г, 83%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44-7,28 (m, 5 H), 5,13 (s, 2 H), 4,39-4,27 (m, 1 H), 4,12-4,10 (m, 2 H), 3,84-3,81 (m, 4 H), 3,49-3,48 (m, 1 H), 3,23-3,16 (m, 2 H), 1,78 (s, 2 H), 1,57-1,48 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H).

[00593] Стадия 4. Получение бензил-4-(азетидин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



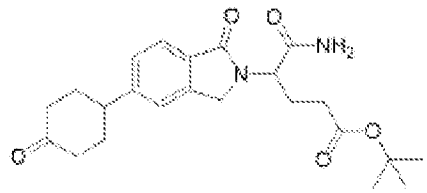
[00594] В раствор бензил-4-(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксипиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 19,2 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (75 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (11,55 г, 101,3 ммоль, 5,27 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-4-(азетидин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата с трифторуксусной кислотой (7,8 г, неочищенного) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *масса/заряд*: 290,8 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Получение 4-йодциклогексанона



[00595] Смесь 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (11 г, 69,5 ммоль, 1 экв.) и имидазола (5,68 г, 83,4 ммоль, 1,2 экв.), трифенилфосфина (21,89 г, 83,4 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) охлаждали до 5°C в атмосфере азота. Затем в данную смесь добавляли раствор йода (21,18 г, 83,4 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) с поддержанием внутренней температуры, составляющей 5-12°C. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 6 часов, затем разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1, 5/1) с получением 4-йодциклогексанона (1,2 г, 8%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,52 (s, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 4H), 2,10-2,03 (m, 2H).

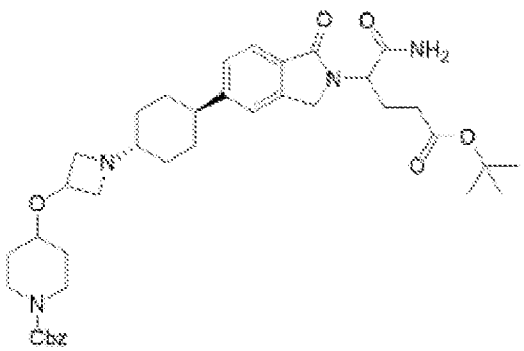
[00596] Стадия 6. Получение *трет*-бутил-5-амино-5-оксо-4-[1-оксо-5-(4-оксоциклогексил)изоиндолин-2-ил]пентаноата

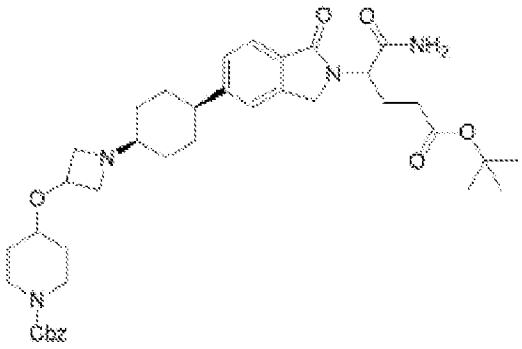


[00597] Во флакон объемом 15 мл, оснащенный мешалкой, добавляли *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (2 г, 5,0 ммоль, 1 экв.), 4-йодциклогексанон (1,47 г, 6,5 ммоль, 1,3 экв.), бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридий(1+)-4-*трет*-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин-

гексафторфосфат (56 мг, 0,05 ммоль, 0,01 экв.), дихлорникель-1,2-диметоксиэтан (6 мг, 0,03 ммоль, 0,005 экв.), бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (1,25 г, 5,0 ммоль, 1,6 мл, 1 экв.) и карбонат натрия (1,07 г, 10,1 ммоль, 2 экв.) в диметиловом эфире гликоля (20 мл). Флакон герметично закрывали в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали с помощью синей LED-лампы мощностью 34 Вт (на расстоянии 7 см) с охлаждающим вентилятором для поддержания температуры реакции на уровне 25°C в течение 14 часов. Воду (20 мл) добавляли к смеси и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=от 100/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-5-амино-5-оксо-4-[1-оксо-5-(4-оксоциклогексил)изоиндолин-2-ил]пентаноата (1,4 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 415,9 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 3H), 2,41-2,13 (m, 6H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 7. Получение бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата и бензил-4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата

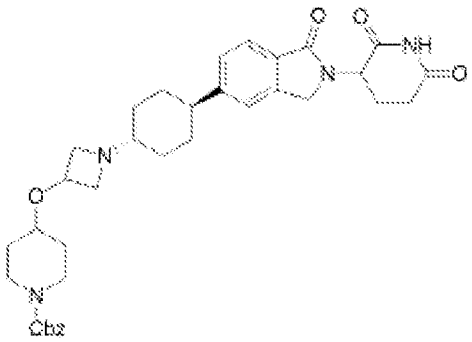




[00598] В раствор бензил-4-(азетидин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (975 мг, 3,4 ммоль, 1,2 экв.) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) и диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли 4-метилморфолин (283 мг, 2,8 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 15 минут. Затем добавляли *трет*-бутил-5-амино-5-оксо-4-[1-оксо-5-(4-оксоциклогексил)изоиндолин-2-ил]пентаноат (1,16 г, 2,8 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 25°C, после этого добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,78 г, 8,4 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 20 мин.) с получением 2 изомеров. Первый элюируемый изомер,

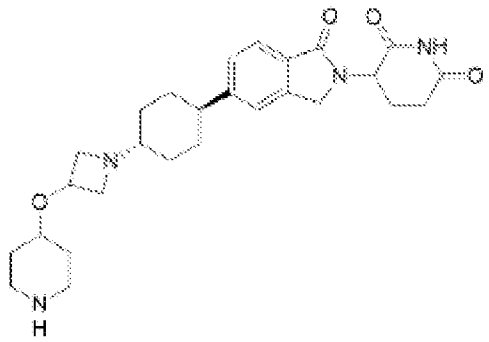
предварительно обозначенный как бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 29%), представлял собой желтое твердое вещество. Второй элюируемый изомер предварительно обозначали как бензил-4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 26%), он также представлял собой желтое твердое вещество. MS (ESI) *масса/заряд*: 689,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,16 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dd, *J*=8,8, 6,4 Гц, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,47 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 3H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,44-2,10 (m, 7H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,27 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,89 (dd, *J*=8,8, 6,4 Гц, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 5H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

[00599] Стадия 8. Получение бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



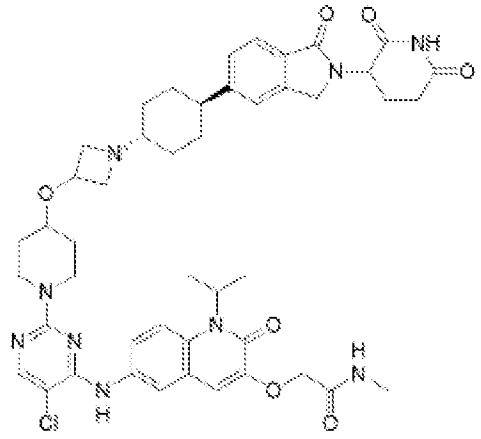
[00600] Раствор бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) (1*R*)-(-)-10-камфорасульфоновой кислоты (927 мг, 4,0 ммоль, 5 экв.) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали в течение 12 часов при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол=10/1) с получением бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 615,3 $[M+H]^+$.

[00601] Стадия 9. Получение 3-(1-оксо-5-((1r,4r)-4-(3-(пиперидин-4-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00602] В раствор бензил-4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в трифторуксусной кислоте (1 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (85 мг, 0,6 ммоль, 2,90 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 3% - 33%, 7 мин.) с получением трифторацетата 3-(1-оксо-5-((1r,4r)-4-(3-(пиперидин-4-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (107 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 481,3 $[M+H]^+$.

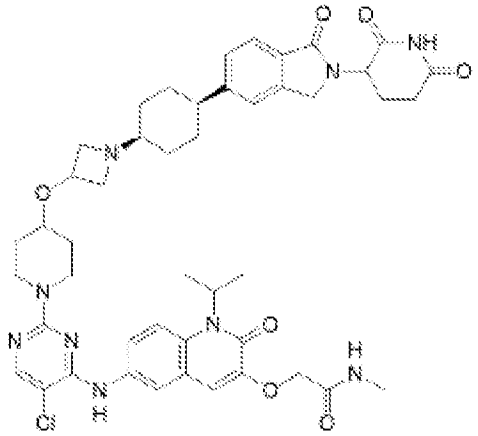
[00603] Стадия 10. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00604] В раствор 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (71 мг, 0,2 ммоль, 0,9 экв.) и трифторацетата 3-(1-оксо-5-((1r,4r)-4-(3-(пиперидин-4-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (107 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (70 мг, 0,5 ммоль, 3 экв.), смесь перемешивали в течение 2 часов при 120°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Воду (20 мл) добавляли к смеси и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN];

B%: 15% - 35%, 10 мин.) с получением 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (33,8 мг, 21%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 880,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,42(s, 1H), 7,34 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,50-5,20 (m, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 3H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,67 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,42-1,32 (m, 2H).

[00605] **Пример 40. Синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[1-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (соединения 166)**

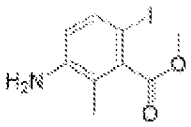


[00606] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 165 путем подвергания второго элюируемого изомера, выделенного на стадии 7, стадиям 8-10 с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (65,5 мг, 24%). MS (ESI) *масса/заряд*: 880,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,53-5,14 (m, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,67 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 6H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,10-0,97 (m, 2H).

[00607] Соединения 183, 184, 185 и 186 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединений 165 и 166.

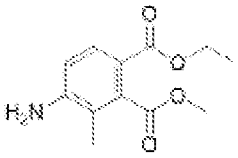
[00608] **Пример 41. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 167)**

[00609] Стадия 1. Получение метил-3-амино-6-йод-2-метилбензоата



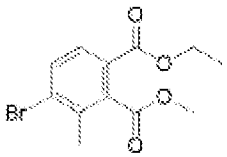
[00610] В раствор метил-3-амино-2-метилбензоата (50 г, 302,7 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (800 мл) добавляли N-йодсукцинимид (71,50 г, 317,8 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 2 л воды, затем экстрагировали этилацетатом (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4×1 л), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3:1) с получением метил-3-амино-6-йод-2-метилбензоата (82,5 г, 93%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,52 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Стадия 2. Получение O1-этил-O2-метил-4-амино-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата



[00611] Смесь метил-3-амино-6-йод-2-метилбензоата (41,2 г, 141,5 ммоль, 1 экв.), триэтиламина (42,97 г, 424,6 ммоль, 59,1 мл, 3 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(ii) (8,29 г, 11,3 ммоль, 0,08 экв.) в этаноле (340 мл) и *N, N*-диметилформамиде (45 мл) несколько раз дегазировали монооксидом углерода, смесь перемешивали при 80°C в течение 32 часов в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь охлаждали до 20°C, фильтровали через слой силикагеля (100-200 меш) и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли этилацетатом (2 л). Органический слой промывали солевым раствором (4×1 л), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3:1) с получением O1-этил-O2-метил-4-амино-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (32,5 г, 96%) в виде красного масла.

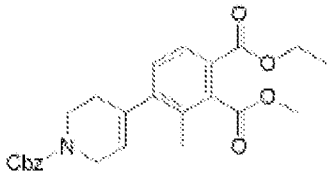
[00612] Стадия 3. Получение O1-этил-O2-метил-4-бром-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата



[00613] В раствор O1-этил-O2-метил-4-амино-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (65 г, 273,9 ммоль, 1 экв.) и бромида меди(i) (58,95 г, 411,0 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле

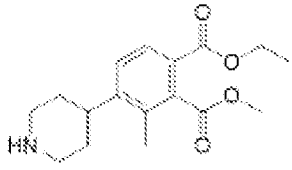
(1300 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (84,76 г, 821,9 ммоль, 3 экв.) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×800 мл). Раствор фильтрата промывали насыщенным раствором хлорида аммония (5×1 л). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 12:1) с получением О1-этил-О2-метил-4-бром-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (53 г, 64%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 4,35 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4. Получение О1-этил-О2-метил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата



[00614] Смесь бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (72,49 г, 211,2 ммоль, 1,2 экв.), О1-этил-О2-метил-4-бром-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (53 г, 176,0 ммоль, 1 экв.), фторида цезия (80,20 г, 528,0 ммоль, 3 экв.), $PdCl_2$(dppf) (8,03 г, 12,3 ммоль, 0,07 экв.) в диоксане (540 мл) и воде (90 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, добавляли воду (1 л) и экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Органический слой промывали солевым раствором (3×500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3:1) с получением О1-этил-О2-метил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (78 г, неочищенного) в виде коричневого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,17 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,59 (br d, *J*=11,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,35 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,72 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,37 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

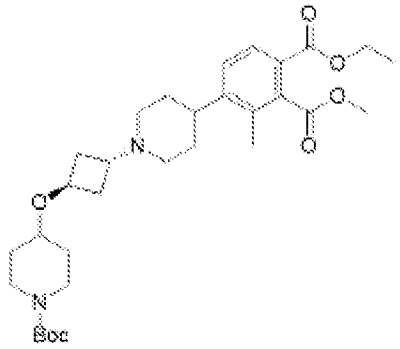
[00615] Стадия 5. Получение О1-этил-О2-метил-3-метил-4-(4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата



[00616] В раствор О1-этил-О2-метил-4-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (39 г, 89,2 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (400 мл) и 2,2,2-трифторэтаноле (600 мл) добавляли 10% палладий на угле (8 г) и 20% гидроксид палладия на угле (8 г) в атмосфере азота. Суспензию

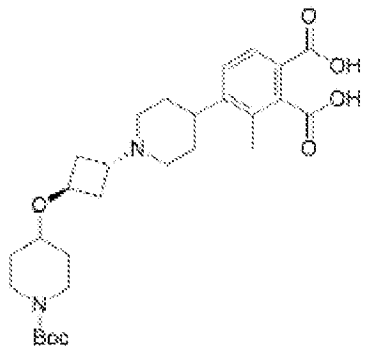
дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 35°C в течение 16 часов, фильтровали и раствор фильтрата концентрировали с получением O1-этил-O2-метил-3-метил-4-(4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (29 г, неочищенного) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *масса/заряд*: 306,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,60 (dt, J=2,4, 12,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00617] Стадия 6. Получение O1-этил-O2-метил-4-[1-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата



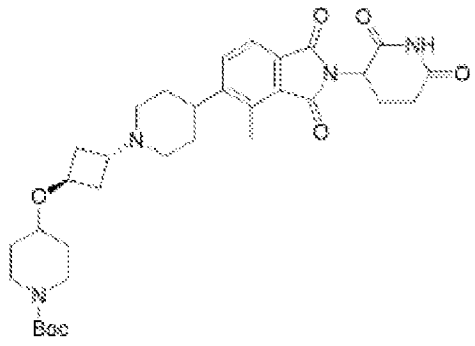
[00618] В раствор O1-этил-O2-метил-3-метил-4-(4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (19 г, 62,2 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (25,10 г, 62,2 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (350 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (24,12 г, 186,6 ммоль, 32,51 мл, 3 экв.), затем перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл воды, затем экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до дихлорметан/метанол=10/1) с получением O1-этил-O2-метил-4-[1-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (29 г, неочищенного) в виде коричневой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (br d, J=11,6 Гц, 2H), 3,55-3,38 (m, 1H), 3,31 (br d, J=9,6 Гц, 3H), 3,01 (ddd, J=3,2, 10,0, 13,2 Гц, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,48 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 2,34-2,16 (m, 7H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 4H), 1,46-1,41 (m, 12H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00619] Стадия 7. Получение 4-[1-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилфталевой кислоты



[00620] В раствор О1-этил-О2-метил-4-[1-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилбензол-1,2-дикарбоксилата (36 г, 64,6 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (120 мл), метаноле (120 мл) и воде (120 мл) добавляли гидроксид калия (36,15 г, 644,4 ммоль, 10 экв.), затем перемешивали при 60°С в течение 16 часов. В раствор добавляли гидроксид калия (36,15 г, 644,4 ммоль, 10 экв.), затем перемешивали при 60°С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 25°С и концентрировали при пониженном давлении при 45°С для удаления большей части тетрагидрофурана и метанола. Остаток охлаждали до -5°С и регулировали pH до 5-6 с помощью хлористого водорода (6 н.) и перемешивали при -5°С в течение 30 минут. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре высушивали в вакууме с получением 4-[1-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилфталевой кислоты (30 г, неочищенной) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 517,5 $[M+H]^+$.

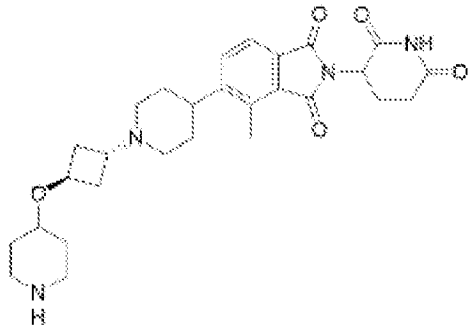
[00621] Стадия 8. Получение *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00622] Раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона (14,34 г, 87,1 ммоль, 1,5 экв., гидрохлорид) и 4-[1-[3-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-4-пиперидил]-3-метилфталевой кислоты (30 г, 58,1 ммоль, 1 экв.) в пиридине (350 мл) перемешивали при 125°С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°С и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до дихлорметан/метанол=10/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно растирали с трет-бутилметиловым эфиром (100 мл), фильтровали и осадок на фильтре высушивали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-1,3-

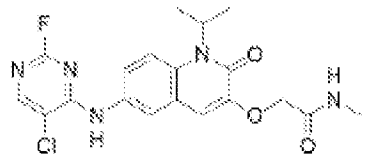
диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (19,3 г, 54%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 609,6 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,80-7,63 (m, 2H), 5,11 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,66 (td, J=4,4, 8,8 Гц, 2H), 3,48-3,39 (m, 3H), 3,15 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 3,08-2,81 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,44-2,19 (m, 3H), 2,17-1,95 (m, 4H), 1,84-1,65 (m, 6H), 1,39 (s, 9H).

[00623] Стадия 9. Получение 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона



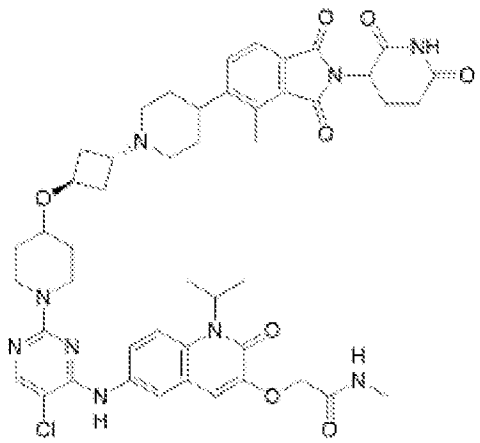
[00624] В раствор *трет*-бутил-4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 16,4 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (150 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (46,20 г, 405,2 ммоль, 24,66 экв.), затем перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток растирали с *трет*-бутилметиловым эфиром (3×60 мл), фильтровали и осадок на фильтре высушивали в вакууме с получением трифторацетата 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (10,2 г, неочищенного) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 509,4 $[M+H]^+$.

[00625] Стадия 10. Получение 2-[[6-[(5-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00626] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 13 в соответствии со стадией 6 с заменой 2,4,5-трихлорпиримидина на 5-хлор-2,4-дифторпиримидин. MS (ESI) масса/заряд: 420,2 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,81-7,69 (m, 2H), 7,61 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,73-5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,67 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H.

[00627] Стадия 11. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00628] В раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-5-[1-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]-4-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (10,20 г, 16,4 ммоль, 1,25 экв., трифторацетат) и 2-[[6-[(5-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (5,5 г, 13,1 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (80 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (8,47 г, 65,5 ммоль, 5 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 часов. В смесь добавляли 2-[[6-[(5-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (550 мг, 1,3 ммоль, 0,1 экв.), раствор перемешивали при 60°C в течение 4 часов, затем охлаждали до 25°C, разбавляли этилацетатом (1,5 л) и промывали солевым раствором (4×500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до дихлорметан/метанол=10/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (TFA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 19 мин.). Значение pH полученного в результате раствора регулировали до 8-9 путем добавления твердого бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия (5×400 мл), затем водой (5×500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в ацетонитриле (300 мл) и концентрировали в вакууме три раза с удалением остаточного дихлорметана. Продукт растворяли чистой водой (300 мл), лиофилизировали с получением 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (11,29 г, 84%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 908,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,77-7,61 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,65-5,21 (m, 1H), 5,11 (dd, *J*=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24-4,04 (m, 3H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,22 (br t, *J*=10,4 Гц, 2H), 2,99 (br d, *J*=10,4 Гц, 2H), 2,94-2,77 (m, 3H), 2,70-2,63 (m, 6H), 2,61 (br s, 1H), 2,56 (br d, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,20-

2,10 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 3H), 1,81 (br t, *J*=10,0 Гц, 4H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,43-1,28 (m, 2H).

[00629] **Пример 42. Синтез 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (соединения 168)**

[00630] Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



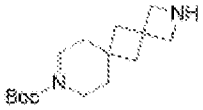
[00631] К перемешиваемой смеси трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (10 г, 41,8 ммоль, 1,00 экв.) и TosMIC (8,97 г, 46,0 ммоль, 1,1 экв.) в DME (50 мл) по каплям добавляли t-BuOK (9,38 г, 83,6 ммоль, 2,0 экв.) в этаноле (50 мл) и DME (50 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью DCM. Раствор фильтрата экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением трет-бутил-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, 34%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение трет-бутил-2-(хлорметил)-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



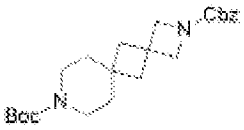
[00632] В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3400 мг, 13,6 ммоль, 1 экв.) в THF по каплям добавляли LDA (2 M THF, 13,6 мл, 127,0 ммоль, 9,35 экв.) при -40°C в атмосфере N_2, затем по каплям добавляли $ClCH_2I$ (4,79 г, 27,2 ммоль, 2,0 экв.) при -40°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 6 часов при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн.). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением трет-бутил-2-(хлорметил)-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (458 мг, 11%) в виде светло-желтого масла.

[00633] Стадия 3. Получение трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата



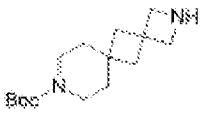
[00634] В перемешиваемый раствор/смесь трет-бутил-2-(хлорметил)-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (465 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (177,19 мг, 4,7 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили водой, 15% NaOH, водой. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата (403 мг, 97%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00635] Стадия 4. Получение 2-бензил-9-трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-2,9-дикарбоксилата



[00636] В перемешиваемый раствор трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата (403 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (459 мг, 4,5 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли бензилхлорформиат (387 мг, 2,3 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил в воде, градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-бензил-9-трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-2,9-дикарбоксилата (160 мг, 26%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд 401,15 $[M+H]^+$.

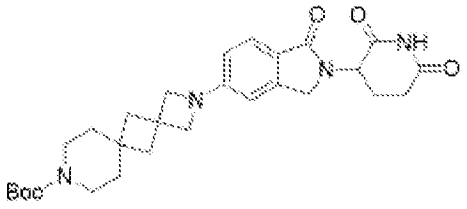
Стадия 5. Получение трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата



[00637] В раствор 2-бензил-9-трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-2,9-дикарбоксилата (160 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) в изопропиловом спирте (5 мл, 83,2 ммоль, 208 экв.) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (80 мг, 0,6 ммоль, 1,4 экв.) в атмосфере азота. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в

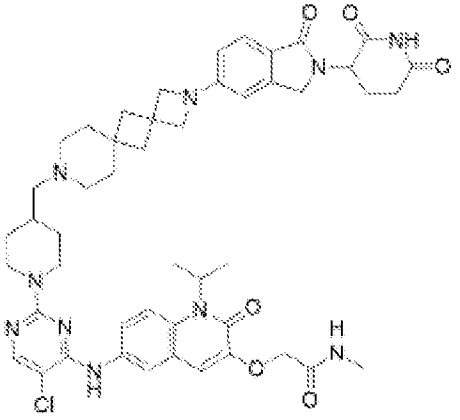
течение 5 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем смесь фильтровали через слой целита и раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата (110 мг, неочищенного) в виде желтого масла.

[00638] Стадия 6. Получение трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата



[00639] В пробирку для микроволновой обработки добавляли трет-бутил-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилат (197,0 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), 3-(5-бром-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (262,8 мг, 0,8 ммоль, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (602,4 мг, 1,9 ммоль, 2,5 экв.) и Pd-PEPPSI-IPentCl-2-метилпиридин (о-пиколин (62,2 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) в DMF (5,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь суспендировали в EtOAc. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc. Раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил в воде, градиент от 5% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-карбоксилата (181,0 мг, 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 509,20 $[M+H]^+$.

[00640] Стадии 7-8. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида

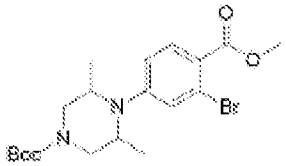


[00641] Соединение 168 получали аналогично соединению 162 в соответствии со стадиями 9-10 с применением материала, полученного на стадии 6 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой

(подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 5% до 75% за 30 минут; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (77,6 мг, 21%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* =10,5 Гц, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 2H), 5,02 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (d, *J*=12,8 Гц, 2H), 4,29 (d, *J*=17,0 Гц, 1H), 4,16 (d, *J*=17,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,85 (d, *J*=12,4 Гц, 3H), 2,67 (d, *J*=4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (d, *J*=12,9 Гц, 3H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 7H), 1,48 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 1,00 (d, *J*=8,5 Гц, 2H). MS (ESI): *масса/заряд* 905,45 $[M+H]^+$.

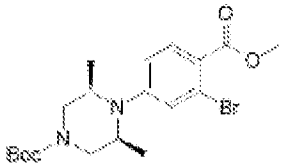
[00642] **Пример 43. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 174)**

[00643] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата



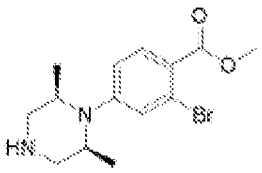
[00644] Смесь *трет*-бутил-*N, N*-диацетонилкарбамата (7,4 г, 32,3 ммоль, 1 экв.), метил-4-амино-2-бромбензоата (7,43 г, 32,3 ммоль, 1 экв.), 2-метилпиридинборанового комплекса (17,26 г, 161,4 ммоль, 5 экв.) в метаноле (50 мл) и уксусной кислоте (5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 50% - 80%, 20 мин.) с получением *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (4 г, 29%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 429,1 $[M+H]^+$.

[00645] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата



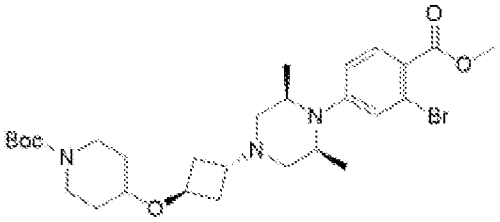
[00646] Рацемический *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (4,5 г, 10,5 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (подвижная фаза: этиловый спирт (0,1% NH_3H_2O) в CO_2 от 20% до 20%; скорость потока: 55 мл/мин.; 220 нм) с получением *трет*-бутил-(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,8 г, 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,73 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,88 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,23-2,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 6H).

[00647] Стадия 3. Получение метил-2-бром-4-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]бензоата



[00648] В раствор *трет*-бутил-(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2,3 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,08 г, 27,0 ммоль, 12 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с трет-бутиловым эфиром при 25°C в течение 10 минут, суспензию фильтровали и осадок на фильтре высушивали в вакууме с получением метил-2-бром-4-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]бензоата (1 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 329,0 $[M+H]^+$.

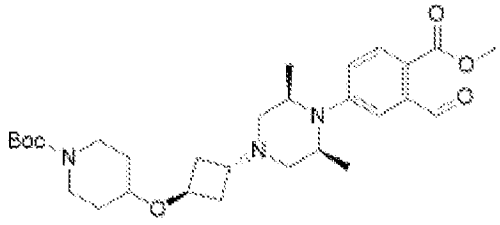
[00649] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-4-[3-[(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00650] В раствор трифторацетата метил-2-бром-4-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]бензоата (1 г, 3,1 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (2,47 г, 6,1 ммоль, 2 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,18 г, 9,2 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 30% - 50%, 20 мин.) с получением *трет*-бутил-4-[3-[(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-

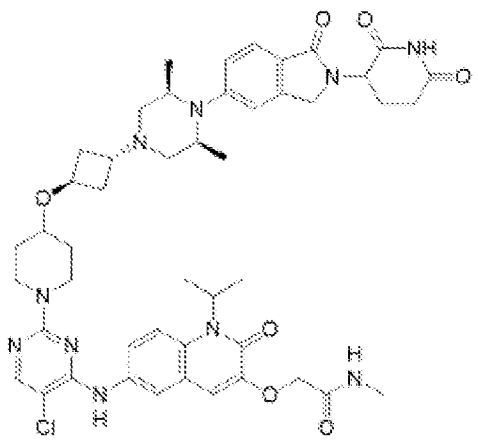
диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 582,3 $[M+H]^+$.

[00651] Стадия 5. Получение *трет*-бутил-4-[3-[(3S,5R)-4-(3-формил-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00652] В раствор *трет*-бутил-4-[3-[(3S,5R)-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 2,9 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли диацетоксипалладий (65 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфан (82 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.), карбонат динатрия (310 мг, 2,9 ммоль, 1 экв.), триэтилсилан (1,02 г, 8,8 ммоль, 3 экв.) и 2-изоциано-2-метилпропан (486 мг, 5,9 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов в тефлоновом реакционном сосуде. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 3/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-[(3S,5R)-4-(3-формил-4-метоксикарбонилфенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 530,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 6H).

[00653] Стадии 6-8. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

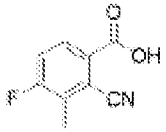


[00654] Соединение 174 получали аналогично соединению 161 в соответствии со стадиями 12-14 с применением материала, полученного на стадии 5 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 13% - 43%, 15 мин.) с получением 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (85,6 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 909,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,59-5,13 (m, 1H), 5,04 (dd, *J*=5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,67 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,60 (br s, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 5H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=6,4 Гц, 6H).

[00655] Соединения 179 и 180 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 174.

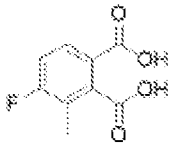
[00656] **Пример 44. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 177)**

[00657] Стадия 1. Получение 2-циано-4-фтор-3-метилбензойной кислоты



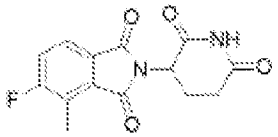
[00658] Раствор/смесь 2-бром-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и цианида меди (0,8 г, 8,6 ммоль, 2,0 экв.) в NMP (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при 140°C в атмосфере воздуха. К указанной выше смеси добавляли воду, полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом с получением 2-циано-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (460,0 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 180,05 $[M+H]^+$.

[00659] Стадия 2. Получение 4-фтор-3-метилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты



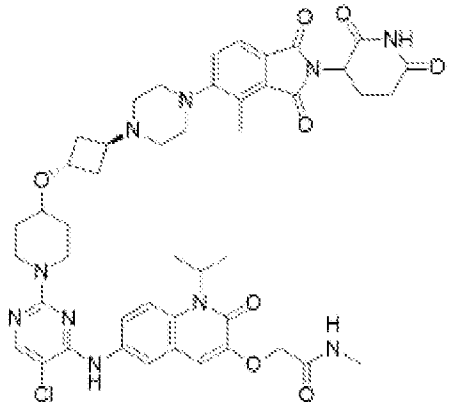
[00660] В перемешиваемый раствор 2-циано-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (770,0 мг, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и воды (5 мл) в диоксане добавляли каустическую соду (859,5 мг, 21,5 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере воздуха. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 4-фтор-3-метилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (852,0 мг) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 199,05 $[M+H]^+$.

[00661] Стадия 3. Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-4-метилизоиндол-1,3-диона



[00662] В перемешиваемый раствор 4-фтор-3-метилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (852,0 мг, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (881,5 мг, 6,9 ммоль, 1,6 экв.) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли NaOAc (1,1 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C в атмосфере воздуха, а затем выливали в ледяную воду. Осадок собирали путем фильтрации и осадок на фильтре промывали водой с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-4-метилизоиндол-1,3-диона (650 мг, 52%) в виде черного твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 291,00 $[M+H]^+$.

[00663] Стадии 4-6. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида

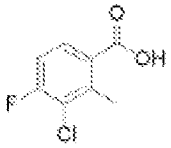


[00664] Соединение 177 получали аналогично соединению 164 в соответствии со стадиями 3-5 с применением материала, полученного на стадии 3 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 80% за 10 мин.; 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (75,7 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (m, 2H). MS (ESI): *масса/заряд* 907,35 $[MH^+]$.

[00665] Соединения 194, 195, 199 и 207 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 177.

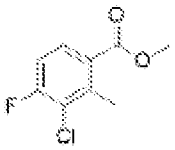
[00666] **Пример 45. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 181)**

[00667] Стадия 1. Получение 3-хлор-4-фтор-2-метилбензойной кислоты



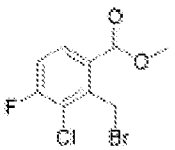
[00668] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (17 мл, 126 ммоль, 2,2 экв.) и THF (100 мл). К указанной выше смеси по каплям добавляли бутиллитий (8 г, 126 ммоль, 2,2 экв.) при -20°C и перемешивали в течение дополнительного 1 часа при -20°C. В указанную выше смесь по каплям добавляли 3-хлор-4-фторбензойную кислоту (10 г, 57 ммоль, 1 экв.) при -50°C и перемешивали в течение дополнительного 1 часа при -50°C. В указанную выше смесь по каплям добавляли метилиодид (32 г, 229 ммоль, 4 экв.) при -50°C и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью 1 M раствора HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (0,5% FA), градиент от 10% до 50% за 300 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 3-хлор-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (10,3 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[00669] Стадия 2. Получение метил-3-хлор-4-фтор-2-метилбензоата



[00670] В перемешиваемый раствор 3-хлор-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (9 г, 47 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (13 г, 95 ммоль, 2 экв.) в DMF по каплям добавляли метилиодид (3,3 мл, 23 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-хлор-4-фтор-2-метилбензоата (9 г, 93%) в виде коричневого масла.

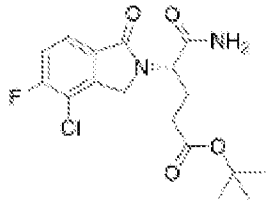
[00671] Стадия 3. Получение метил-2-(бромметил)-3-хлор-4-фторбензоата



[00672] В перемешиваемый раствор метил-3-хлор-4-фтор-2-метилбензоата (9 г, 44 ммоль, 1 экв.) и NBS (11 г, 66 ммоль, 1,5 экв.) в CCl_4 (200 мл) порциями добавляли AIBN

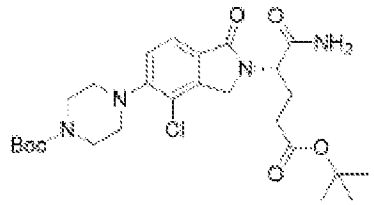
(1 г, 6,6 ммоль, 0,15 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-(бромметил)-3-хлор-4-фторбензоата (9 г, 75%) в виде коричневого масла.

[00673] Стадия 4. Получение трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-(4-хлор-5-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)бутаноата



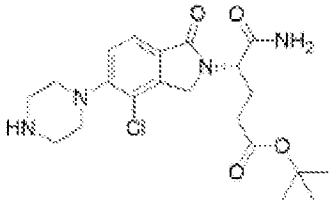
[00674] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-2-(бромметил)-3-хлор-4-фторбензоат (9 г, 3 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(4S)-4-амино-4-карбамоилбутаноат (6 г, 3 ммоль, 1 экв.). В вышеуказанную смесь добавляли DIEA (10 мл), MeCN (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-(4-хлор-5-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)бутаноата (3,9 г, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 371,05 $[M+H]^+$.

[00675] Стадия 5. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата



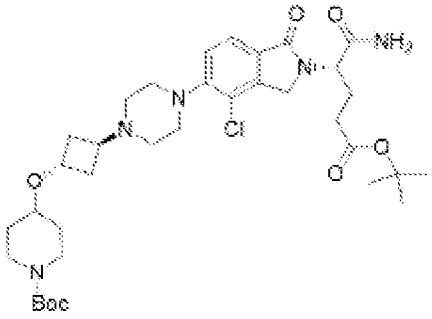
[00676] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-(4-хлор-5-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)бутаноат (1 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 2,5 ммоль, 1 экв.). В вышеуказанную смесь добавляли DIEA (2 мл) и DMSO (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 7 дней при 140°C. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 80% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 41%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 537,35 $[M+H]^+$.

[00677] Стадия 6. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата



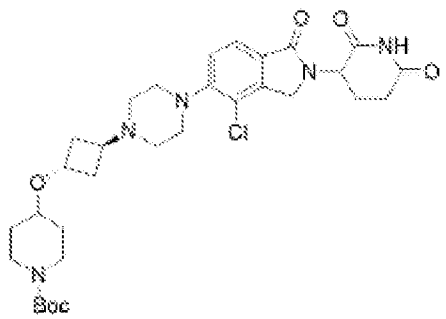
[00678] К трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-карбоксилату (600 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в диоксане по каплям добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. pH раствора регулировали до 7 с помощью $NaHCO_3$ (водн.), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[4-хлор-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата (252 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 437,25 $[M+H]^+$.

[00679] Стадия 7. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



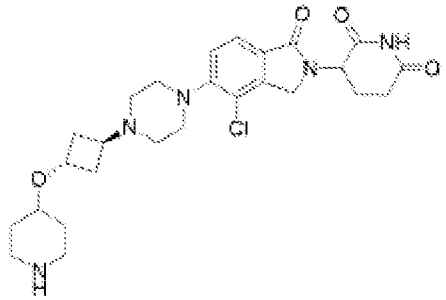
[00680] В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл добавляли трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[4-хлор-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-3H-изоиндол-2-ил]бутаноат (252 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(трифторметансульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (348 мг, 0,9 ммоль, 1,5 экв.) в ACN (10 мл), добавляли DIEA (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 30°C в атмосфере азота, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (275 мг, 69%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 690,35 $[M+H]^+$.

[00681] Стадия 8. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



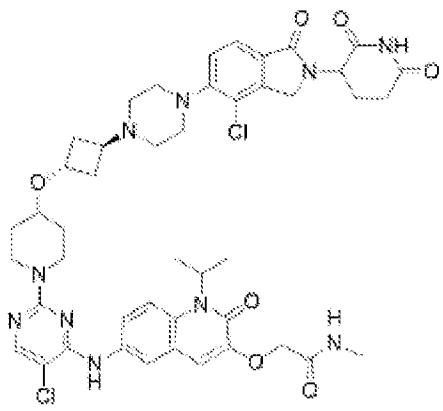
[00682] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (275 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (280 мг, 0,5 ммоль, 3 экв.) в MeCN (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (176 мг, 71%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 616,35 $[M+H]^+$.

[00683] Стадия 9. Получение 3-(4-хлор-1-оксо-5-{4-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперазин-1-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00684] В раствор трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (176 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (3 мл) и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-хлор-1-оксо-5-{4-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперазин-1-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (147 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 516,25 $[M+H]^+$.

[00685] Стадия 10. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида

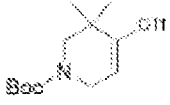


[00686] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли 3-(4-хлор-1-оксо-5-{4-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперазин-1-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (124 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в DMSO (3 мл). В вышеуказанную смесь добавляли DIEA (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (67,2 мг, 24%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 937,20 $[M+Na]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 8,83 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,45-5,23 (m, 1H), 5,23-5,02 (m, 1H) 4,54-4,50 (m, 3H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 4H),2,50-2,42 (m, 3H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 5H), 1,38-1,36 (m, 5H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 5H), 1,08-1,00 (s, 1H), 0,85 (s, 1H).

[00687] Соединения 196, 202, 205 и 206 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 181.

[00688] **Пример 46. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 187)**

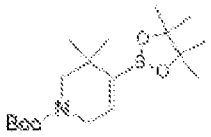
[00689] Стадия 1. Получение трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметансульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата



[00690] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 43 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (100

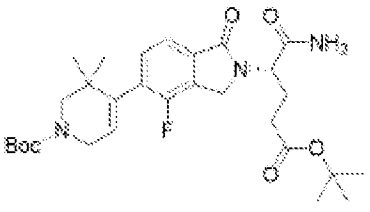
мл). Затем по каплям добавляли LiHMDS (10 мл, 61 ммоль, 1,4 экв.) в течение 5 минут при -78°C, перемешивали в течение 1 часа при -78°C в атмосфере азота. В указанную выше смесь по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (17 г, 48 ммоль, 1,1 экв.) в безводном THF (100 мл) в течение 5 минут при -78°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0°C. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5:1) с получением трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметансульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (10 г, 63%) в виде бесцветного масла. MS (ESI): *масса/заряд* 345,10, $[M-15+H]^+$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата



[00691] В раствор трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметансульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (17 г, 47 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (18 г, 70 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли KOAc (9 г, 94 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (3,5 г, 4,7 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 3 часов при 80°C в атмосфере азота смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5:1) с получением трет-бутил-3,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (7 г, 43%) в виде бесцветного масла. MS (ESI): *масса/заряд* 323,24, $[M-15+H]^+$.

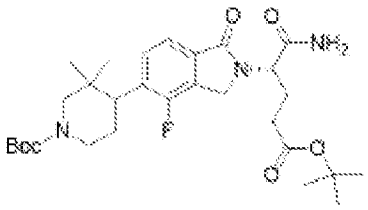
[00692] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата



[00693] В раствор трет-бутил-(4S)-4-(5-бром-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)-4-карбамоилбутаноата (2,5 г, 6 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-3,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,4 г, ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (75 мл) и H_2O (15 мл) добавляли CsF (2,7 г, 18 ммоль, 3 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0,4 г, 0,6 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении.

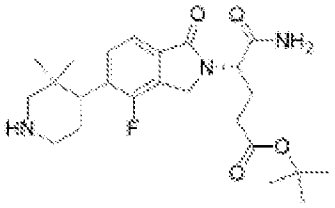
Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 546,30 $[M+H]^+$.

[00694] Стадия 4. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата



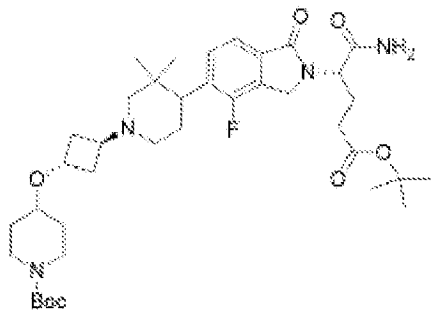
[00695] В раствор трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (650 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) и пропан-2-оле (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (217 мг). Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 84%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 548,35 $[M+H]^+$.

[00696] Стадия 5. Получение трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[5-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата



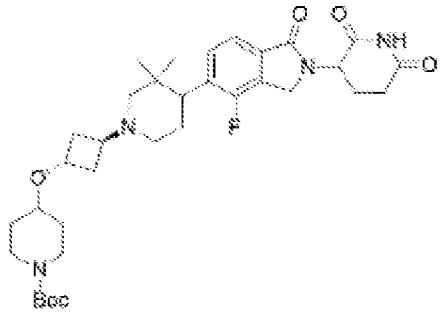
[00697] Во флакон объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и хлортриметилсилан (1 г, 10 ммоль, 10 экв.) в изопропиловом спирте (13 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. pH смеси регулировали до 8 с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (водн.). Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[5-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата (420 мг, 93%) в виде бесцветного масла. MS (ESI): масса/заряд 448,25 $[M+H]^+$.

[00698] Стадия 6. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



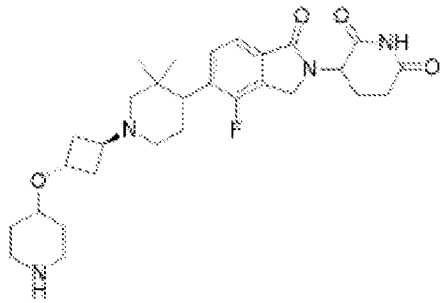
[00699] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[5-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]бутаноат (300 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(трифторметансульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (324 мг, 0,8 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (5 мл) и DIEA (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 30°C в атмосфере азота, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 701,50 $[M+H]^+$.

[00700] Стадия 7. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



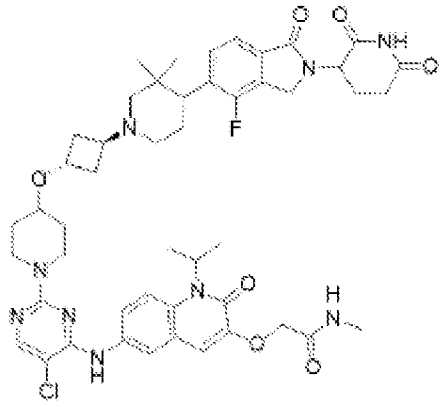
[00701] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (251 мг, 0,8 ммоль, 2 экв.) в MeCN (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C в атмосфере азота, затем разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 49%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 627,76 $[M+H]^+$.

[00702] Стадия 8. Получение 3-(5-{3,3-диметил-1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00703] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) по каплям добавляли хлороводород (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5-{3,3-диметил-1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 527,35 $[M+H]^+$.

[00704] Стадия 9. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



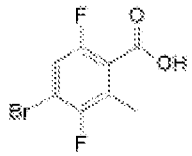
[00705] В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл добавляли 3-(5-{3,3-диметил-1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.), 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (82 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в DMSO (2 мл) и DIEA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 минут; детектор: УФ 254 нм) с

получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (77 мг, 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 926,30 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 3H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,22-2,68 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 3H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 5H),1,99-1,81 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 6H), 1,47-1,35 (m, 4H), 0,89-0,88 (m, 3H), 0,72-0,71 (m, 3H).

[00706] Соединения 209 и 210 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 187.

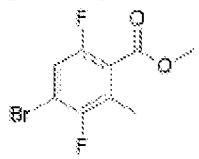
[00707] **Пример 47. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4,7-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 188)**

[00708] Стадия 1. Получение 4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензойной кислоты



[00709] В смесь 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (25 г, 105,5 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (280 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 М, 132 мл, 2,5 экв.) при -70°C в атмосфере азота, смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут, затем добавляли йодметан (44,92 г, 316,5 ммоль, 3 экв.) при -70°C. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 16 часов. Смесь гасили ледяной водой (200 мл). pH водной фазы регулировали до 3 с помощью конц. хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 30/1 до 5/1) с получением 4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензойной кислоты (27 г, неочищенной) в виде желтого твердого вещества.

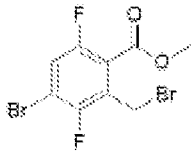
[00710] Стадия 2. Получение метил-4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензоата



[00711] В смесь 4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензойной кислоты (26 г, 103,6 ммоль, 1 экв.) и йодметана (29,40 г, 207,1 ммоль, 2 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (150 мл) одной порцией добавляли карбонат калия (28,63 г, 207,2 ммоль, 2 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и затем выливали в ледяную воду

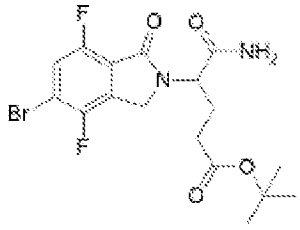
(200 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 10/1) с получением метил-4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензоата (24,8 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

[00712] Стадия 3. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-3,6-дифторбензоата



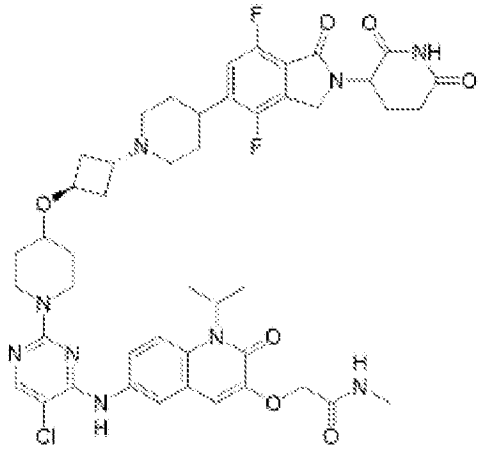
[00713] В смесь метил-4-бром-3,6-дифтор-2-метилбензоата (24,8 г, 93,6 ммоль, 1 экв.) и 1-бромпирролидин-2,5-диона (33,31 г, 187,1 ммоль, 2 экв.) в тетрахлориде углерода (300 мл) одной порцией добавляли 2,2-азобисизобутиронитрил (12,29 г, 74,9 ммоль, 0,8 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, после чего охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 10/1) с получением метил-4-бром-2-(бромметил)-3,6-дифторбензоата (33 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

[00714] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-4,7-дифтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата



[00715] В смесь трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата (13,58 г, 67,2 ммоль, 0,7 экв.) и метил-4-бром-2-(бромметил)-3,6-дифторбензоата (33 г, 95,9 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (300 мл) одной порцией добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (49,60 г, 383,8 ммоль, 4 экв.) при 40°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 минут, затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением неочищенного продукта. Данный материал дополнительно очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 35% - 65%, 21 мин.) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-бром-4,7-дифтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (4,6 г, 11%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 455,1 $[M+Na]^+$.

[00716] Стадии 5-9. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,7-дифтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

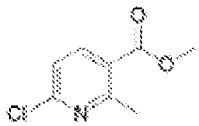


[00717] Соединение 188 получали аналогично соединению 72 в соответствии со стадиями 5-12 с применением материала, полученного на стадии 4 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=100/1-10/1), затем дополнительно очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 7 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4,7-дифтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (76,4 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 916,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,02 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,34 (dd, J=10,0, 4,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52-5,18 (m, 1H), 5,16-5,01 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 3H), 4,38 (br d, J=17,6 Гц, 1H), 4,25-4,03 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 5H), 2,69 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,60 (br d, J=16,4 Гц, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,45-1,32 (m, 2H).

[00718] Соединение 197 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 188.

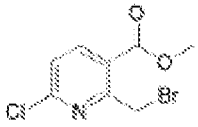
[00719] **Пример 48. Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (соединения 189)**

[00720] Стадия 1. Получение метил-6-хлор-2-метилникотината



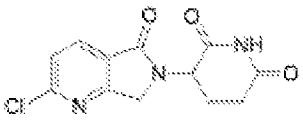
[00721] В раствор 6-хлор-2-метилникотиновой кислоты (30 г, 174,84 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (300 мл) добавляли карбонат калия (60,41 г, 437,1 ммоль, 2,5 экв.) и йодметан (99,27 г, 699,4 ммоль, 44 мл, 4 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоксилата (34,93 г, неочищенного) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *масса/заряд*: 186,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

[00722] Стадия 2. Получение метил-2-(бромметил)-6-хлорникотината



[00723] В раствор метил-6-хлор-2-метилникотината (34,93 г, 188,2 ммоль, 1 экв.) в тетрахлориде углерода (350 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (927 мг, 5,7 ммоль, 0,03 экв.) и N-бромсукцинимид (40,19 г, 225,8 ммоль, 1,2 экв.), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 150 мл). Объединенные органические слои промывали сульфитом натрия (2×50 мл) и солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 45% - 70%, 21 мин.) с получением метил-2-(бромметил)-6-хлороникотината (10,05 г, 20%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 266,0 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 3H).

[00724] Стадия 3. Получение 3-(2-хлор-5-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-2,6-диона

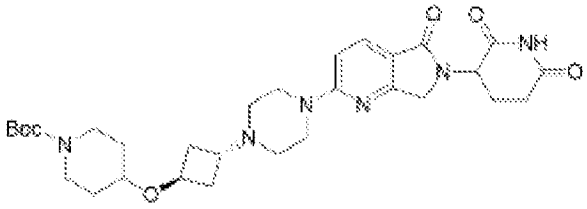


[00725] В раствор метил-2-(бромметил)-6-хлорникотината (9 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (5,60 г, 34,0 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) в *N, N*-диметилформамиде (90 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (13,19 г, 102,1 ммоль, 17,8 мл, 3 экв.), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (вес./вес.=1/1) (50 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (30 мл). Раствор фильтрата разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором

(2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с метил-*трет*-бутиловым эфиром (30 мл) с получением 3-(2-хлор-5-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-2,6-диона (5,68 г, 59%) в виде пурпурного твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 280,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,17 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,61-4,35 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,02 (dtd, *J*=2,0, 5,2, 12,4 Гц, 1H).

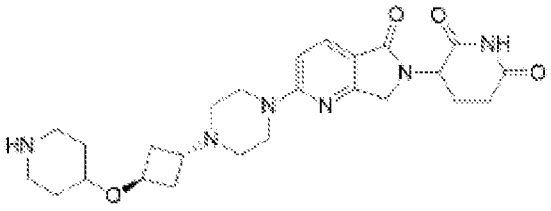
[00726] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-

ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00727] В раствор 3-(2-хлор-5-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-((1r,3r)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (607 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (693 мг, 5,4 ммоль, 0,9 мл, 3 экв.), затем смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до дихлорметан/метанол=10/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-[4-[6-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (535 мг, 51%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 583,3 $[M+H]^+$.

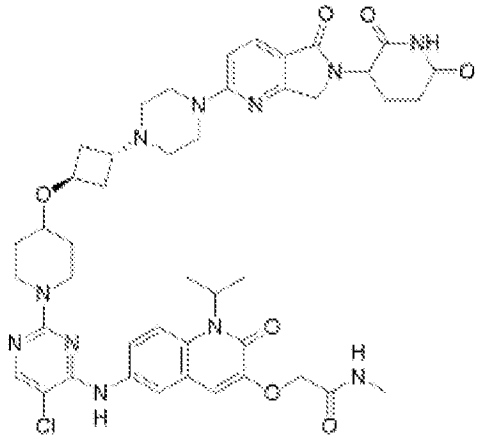
[00728] Стадия 5. Получение 3-(5-оксо-2-(4-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперазин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-2,6-диона



[00729] В раствор *трет*-бутил-4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (580 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл)

добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 1% - 17%, 10 мин.) с получением формиата 3-[5-оксо-2-[4-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]пиперазин-1-ил]-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]пиперидин-2,6-диона (304 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 483,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,73-8,41 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,71-4,37 (m, 2H), 4,36-4,07 (m, 4H), 3,92-3,68 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,17 (br s, 3H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,23 (br s, 2H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,67-1,52 (m, 2H).

[00730] Стадия 6. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



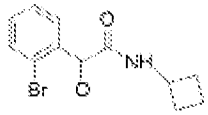
[00731] В раствор формиата 3-(5-оксо-2-(4-((1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил)пиперазин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) и 2-((6-((5-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (235 мг, 0,6 ммоль, 9,86e-1 экв.) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (401 мг, 3,1 ммоль, 0,54 мл, 5,5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10 мин.) с получением формиата 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (150,4 мг, 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 442,1 $[M/2+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22

(s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,77 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,07 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (br t, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,14-4,03 (m, 3H), 3,64 (br s, 4H), 3,52 (br dd, *J*=4,0, 7,6 Гц, 2H), 3,22 (br t, *J*=10,0 Гц, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,36 (br d, *J*=4,4 Гц, 5H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H).

[00732] Соединения 192 и 198 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 189.

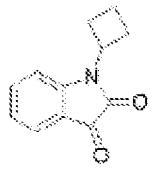
[00733] **Пример 49. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-циклобутил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 190)**

[00734] Стадия 1. Получение 2-(2-бромфенил)-N-циклобутил-2-оксоацетамида



[00735] К перемешиваемому раствору (2-бромфенил)(оксо)уксусной кислоты (8 г, 34,9 ммоль, 1 экв.) и циклобутиламина (2,48 г, 34,9 ммоль, 1 экв.) в DMF (80 мл) по каплям добавляли DIEA (13,54 г, 104,8 ммоль, 3 экв.) и T_3P (44,46 г, 139,7 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере азота и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=8:1) с получением 2-(2-бромфенил)-N-циклобутил-2-оксоацетамида (6,8 г, 69%) в виде желтого твердого вещества.

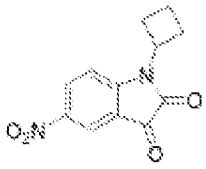
[00736] Стадия 2. Получение 1-циклобутилиндол-2,3-диона



[00737] К перемешиваемому раствору 2-(2-бромфенил)-N-циклобутил-2-оксоацетамида (6,8 г, 24,1 ммоль, 1 экв.) и TBAB (10,88 г, 33,7 ммоль, 1,4 экв.) в толуоле (200 мл) по каплям добавляли K_2CO_3 (9,99 г, 72,3 ммоль, 3 экв.), 1,10-фенантролин (0,87 г, 4,8 ммоль, 0,2 экв.) и CuI (0,46 г, 2,4 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, после чего обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на

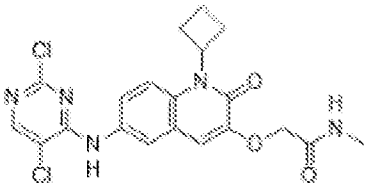
силикагеле (PE/EA=6:1) с получением 1-циклобутилиндол-2,3-диона (2,5 г, 52%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд 202,20 $[M+H]^+$.

[00738] Стадия 3. Получение 1-циклобутил-5-нитроиндол-2,3-диона



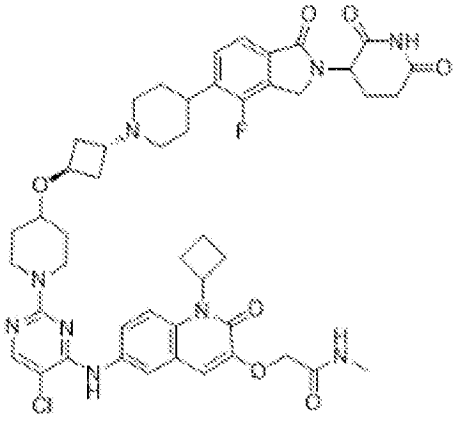
[00739] Раствор 1-циклобутилиндол-2,3-диона (2,5 г, 12,4 ммоль, 1 экв.) и оксинитрита калия (1,88 г, 18,6 ммоль, 1,5 экв.) в H_2SO_4 (20 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA=8:1) с получением 1-циклобутил-5-нитроиндол-2,3-диона (880 мг, 29%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд 247,05 $[M+H]^+$.

[00740] Стадии 4-8. Получение 2-((1-циклобутил-6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00741] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 13 в соответствии со стадиями 2-6 с применением материала, полученного на стадии 3 данного примера.

[00742] Стадия 9. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-циклобутил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

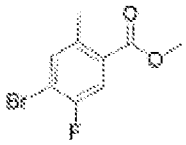


[00743] Указанное в заголовке соединение получали аналогично стадии 9 для соединения 187 с применением 3-(4-фтор-1-оксо-5-{1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (CH_2Cl_2/MeOH=15:1) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-циклобутил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (75 мг, 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 910,40 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,36 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,76-2,65 (m, 5H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 9H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 1H).

[00744] Соединение 191 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 190.

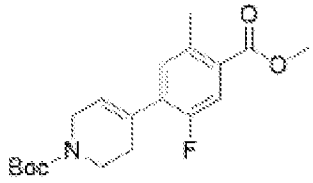
[00745] **Пример 50. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 208)**

[00746] Стадия 1. Получение метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата



[00747] Раствор 4-бром-5-фтор-2-метилбензойной кислоты (2 г, 8,6 ммоль, 1 экв.) и H_2SO_4 (2 мл, 37,5 ммоль, 4 экв.) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (2,1 г, 99%) в виде желтого масла.

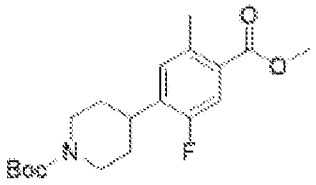
[00748] Стадия 2. Получение трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



[00749] К перемешиваемому раствору метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (2,1 г, 8,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,15 г, 10,2 ммоль, 1,2 экв.) в 24 мл 1,4-диоксан:H_2O (5:1) добавляли CsF (3,87 г, 25,5 ммоль, 3 экв.) и Pd(dtbpf)Cl_2 (553,98 мг, 0,9 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота. Затем охлаждали до комнатной

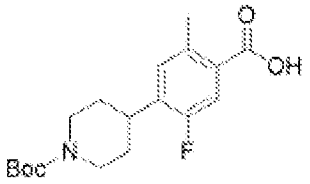
температуры, гасили с помощью воды, экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA=3:1) с получением трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,2 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

[00750] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата



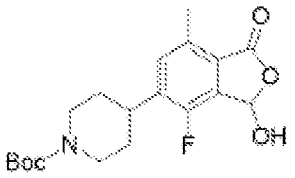
[00751] В раствор трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,2 г, 6,3 ммоль, 1 экв.) в 20 мл THF добавляли 10% Pd/C (0,3 г) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували водородом 3 раза. Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение ночи, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 86%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 335,10 $[M+H]^+$.

[00752] Стадия 4. Получение 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-фтор-2-метилбензойной кислоты



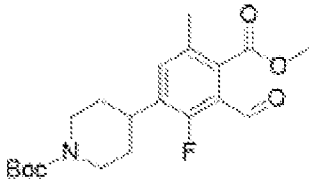
[00753] Раствор трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 5,4 ммоль, 1 экв.) и каустической соды (0,87 г, 21,6 ммоль, 4 экв.) в 20 мл THF:H_2O (1:1) перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. pH реакционной смеси подкисляли до 5 с помощью конц. HCl. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат раствора концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,6 г, 88%) в виде желтого твердого вещества.

[00754] Стадия 5. Получение трет-бутил-4-(4-фтор-3-гидрокси-7-метил-1-оксо-3H-2-бензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата



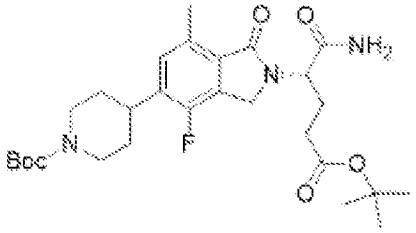
[00755] В раствор 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,6 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексане, 4,7 мл, 2,5 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2, перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Затем раствор диметилформамида (1,73 г, 23,7 ммоль, 5 экв.) в 5 мл THF добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение еще 40 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (30 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(4-фтор-3-гидрокси-7-метил-1-оксо-3H-2-бензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 58%) в виде желтого масла.

[00756] Стадия 6. Получение трет-бутил-4-[2-фтор-3-формил-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата



[00757] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-фтор-3-гидрокси-7-метил-1-оксо-3H-2-бензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,7 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (1,13 г, 8,2 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл) по каплям добавляли CH_3I (388,45 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[2-фтор-3-формил-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 65%) в виде желтого масла.

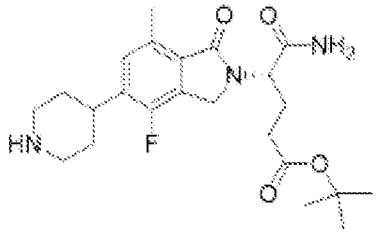
[00758] Стадия 7. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-карбоксилата



[00759] Раствор трет-бутил-4-[2-фтор-3-формил-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(4S)-4-

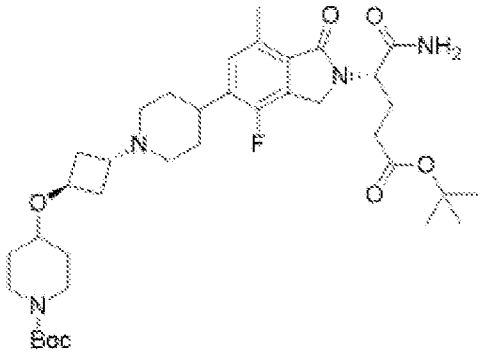
амино-4-карбамоилбутаноата (398,72 мг, 2,0 ммоль, 1,1 экв.) в 30 мл DCE перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (3 мг, 0,05 ммоль, 0,03 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 40°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/DCM (1:3) с получением трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

[00760] Стадия 8. Получение трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[4-фтор-7-метил-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата



[00761] Раствор трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) и хлортриметилсилана (773,61 мг, 7,1 ммоль, 10 экв.) в i-PrOH (15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. pH реакции доводили до 8 с помощью Na_2CO_3 (водн.), экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[4-фтор-7-метил-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата (260 мг, 84%) в виде желтого масла.

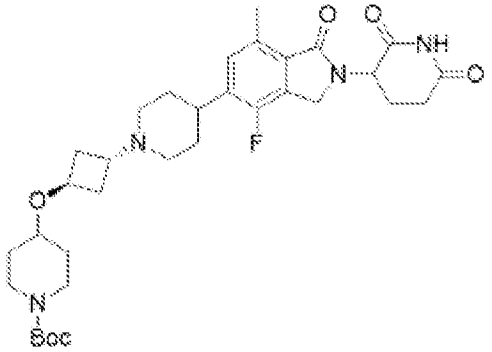
[00762] Стадия 9. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00763] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[4-фтор-7-метил-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата (260 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(трифторметансульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (314,52 мг, 0,8 ммоль, 1,3 экв.) в MeCN (12 мл) добавляли DIEA (232,54 мг,

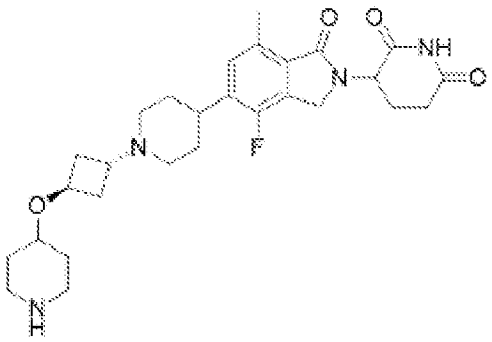
1,8 ммоль, 3 экв.) по каплям при 30°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 40% до 70% за 30 мин.; 254 нм) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 687,50 $[M+H]^+$.

[00764] Стадия 10. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00765] Раствор трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (298,84 мг, 0,9 ммоль, 3 экв.) в 15 мл ацетонитрила перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью DCM (3×50 мл). Раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 64%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд 687,50 $[M+H]^+$.

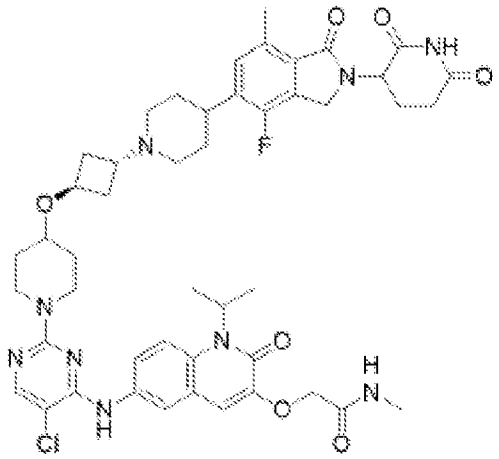
[00766] Стадия 11. Получение 3-(4-фтор-7-метил-1-оксо-5-{1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00767] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-

диоксане (2 мл, 65,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали под вакуумом с получением 3-(4-фтор-7-метил-1-оксо-5-{1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (90 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

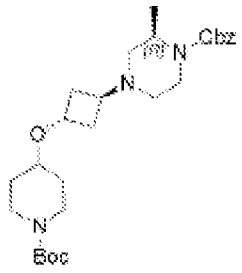
[00768] Стадия 12. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00769] К перемешиваемому раствору 3-(4-фтор-7-метил-1-оксо-5-{1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил}-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (126,98 мг, 0,2 ммоль, 1,3 экв.) и 2-({6-[(5-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (80 мг, 0,2 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (5 мл) по каплям добавляли DIEA (73,88 мг, 0,6 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 50°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, затем очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 45% до 65% за 30 мин.; 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (59,4 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 912,55 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04-7,96 (m,3 H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 3H), 4,28-4,09 (m, 4H), 3,52 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,99-2,62 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (s, 2H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,86-1,68 (m, 8H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H).

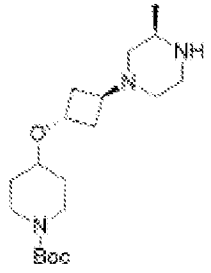
[00770] **Пример 51. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1,3-диоксозоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 193)**

[00771] Стадия 1. Получение бензил-(2R)-2-метил-4-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата



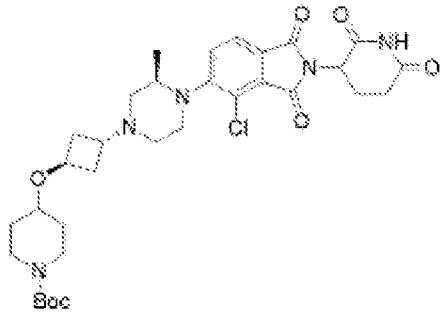
[00772] В герметично закрытую пробирку объемом 30 мл добавляли трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(трифторметансульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (700 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), бензил-(2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (406 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (1,0 мл) и ACN (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 30°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) при комнатной температуре и полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH4HCO3), градиент от 0% до 55% за 30 мин.; 254 нм) с получением бензил-(2R)-2-метил-4-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (570 мг, 67%) в виде коричневого масла. MS (ESI): *масса/заряд* 488,30 [MH^+].

[00773] Стадия 2. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



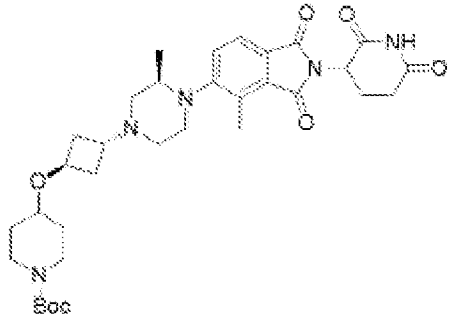
[00774] В раствор бензил-(2R)-2-метил-4-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (620 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в 50 мл i-PrOH добавляли Pd/C (10%, 600 мг). Смесь дегазировали под вакуумом и продували водородом несколько раз. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 354,40 [MH^+].

[00775] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00776] К перемешиваемому раствору/смеси трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (386 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (339 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO добавляли DIEA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 30 мин.; 254 нм) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 382,25 [MH^+].

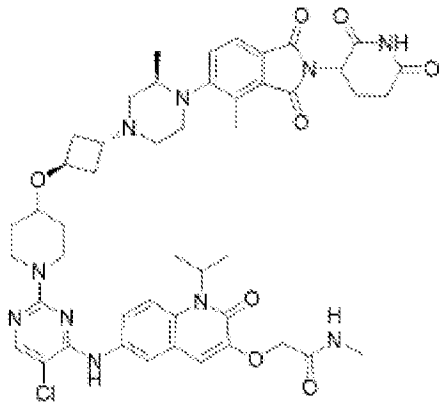
[00777] Стадия 4. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00778] В герметично закрытую пробирку объемом 8 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (321 мг, 2,6 ммоль, 5,0 экв.), [1,3-бис[2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-ил]дихлор(3-хлорпиридин-1-ий-1-ил)палладий (34 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), K_2CO_3 (212 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и диоксан (5 мл), смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали с помощью солевого раствора (3×100 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in*

vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (234 мг, 73%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 624,30 $[M+H]^+$.

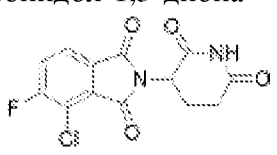
[00779] Стадии 5-6. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00780] Соединение 193 получали аналогично соединению 187 в соответствии со стадиями 8-9 с применением материала, полученного на стадии 4 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 70% за 30 мин.; 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (78,1 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 911,30 $[MH^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 (dd, *J*=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, *J*=12,4 Гц, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,47(m,1H), 3,35(m,1H), 3,23 (t, *J*=11,2 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=4,7 Гц, 6H), 2,62 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,01 (d, *J*=13,0 Гц, 4H), 1,94(m,2H), 1,84 (d, *J*=12,3 Гц, 6H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 0,84 (d, *J*=6,0 Гц, 3H).

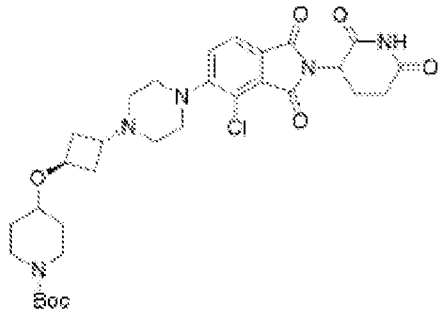
[00781] **Пример 52. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 200)**

[00782] Стадия 1-2. Получение 4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона



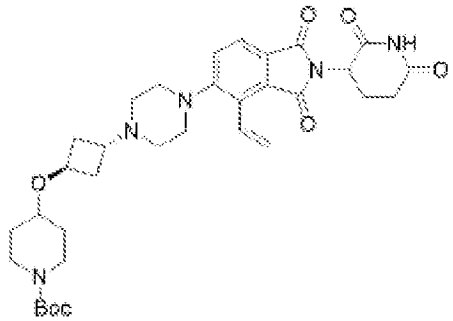
[00783] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 35 в соответствии со стадиями 2-3 с применением 3-хлор-4-фторбензол-1,2-дикарбоновой кислоты.

[00784] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00785] В пробирку объемом 10 мл добавляли 4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (440 мг, 1,4 ммоль, 1,2 экв.) и трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в DMSO (1,5 млL). В вышеуказанную смесь добавляли DIEA (0,5 мл, 2,8 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 30 мин.; 254 нм) с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (480 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 630,20 [MH^+].

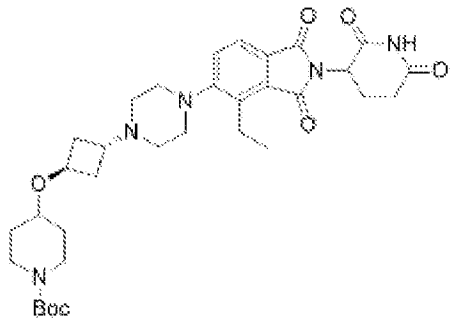
[00786] Стадия 4. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этенил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00787] В герметично закрытую пробирку объемом 30 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (733 мг, 4,8 ммоль, 10,0 экв.), катализатор, представляющий собой Pd-PEPPSI-$IPent^{Cl}$-о-пиколин (38 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), K_2CO_3 (197 мг, 1,4 ммоль, 3,0 экв.) и диоксан (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 105°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси

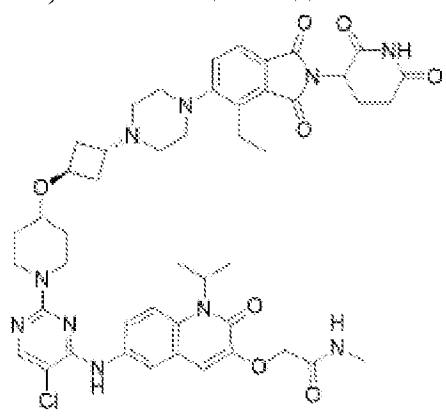
до комнатной температуры, полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этенил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 622,35 $[M+H]^+$.

[00788] Стадия 5. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00789] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этенил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), THF (5 мл) и 10% Pd/C (90 мг). Полученную смесь продували вакуумом, а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (2×100 мл). Раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 624,40 $[MH^+]$.

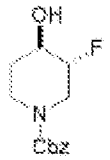
[00790] Стадии 6-7. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00791] Соединение 200 получали аналогично соединению 208 в соответствии со стадиями 11-12 с применением материала, полученного на стадии 5 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN: вода (с (NH_4HCO_3)=0,01 М)=градиент от 0 до 55% в течение 30 мин.; 220/254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (81,3 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES^-): *масса/заряд* 921,25 [MH^+]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,23 (t, J=10,9 Гц, 2H), 3,03 (d, J=7,5 Гц, 3H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,68 (d, J=4,7 Гц, 4H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,62-1,53 (d, J=6,9 Гц, 7H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 4H).

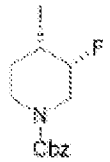
[00792] **Пример 53. Синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (соединения 201)**

[00793] Стадия 1. Получение бензил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



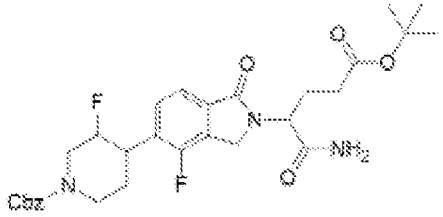
[00794] В смесь бензил-3-фтор-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (35 г, 139,3 ммоль, 1 экв.) в этаноле (350 мл) добавляли борогидрид натрия (5,8 г, 153,2 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C, а затем смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно добавляли в воду (200 мл) при 0°C, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 30 минут. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали хлоридом натрия (3×200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (TFA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 20 мин.) с получением бензил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (20 г, 56%) в виде желтого масла и бензил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (7 г, 19%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31-7,47 (m, 5 H), 5,28-5,17 (m, 2 H), 4,47-4,35 (m, 1 H), 4,22-3,87 (m, 2 H), 3,82-3,73 (m, 2 H), 3,44-3,35 (m, 1 H), 1,90-1,78 (m, 1 H), 1,53-1,42 (m, 1 H).

[00795] Стадия 2. Получение бензил-3-фтор-4-йод-пиперидин-1-карбоксилата



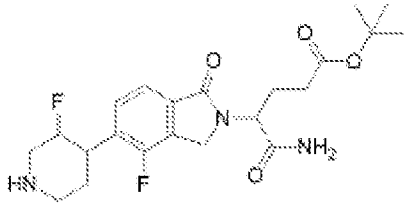
[00796] Смесь бензил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (5 г, 19,7 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (10,36 г, 39,5 ммоль, 2 экв.), имидазола (4,03 г, 59,2 ммоль, 3 экв.) и йода (7,5 г, 29,6 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (70 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) с получением бензил-3-фтор-4-йод-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 27%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44-7,29 (m, 5 H), 5,14-5,03 (m, 2 H), 4,72-4,60 (m, 1 H), 4,13-4,00 (m, 2 H), 3,85-3,71 (m, 1 H), 3,17-2,92 (m, 1 H), 2,19-2,04 (m, 2 H).

[00797] Стадия 3. Получение бензил-4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата



[00798] Во флакон объемом 15 мл, оснащенный мешалкой, добавляли бензил-3-фтор-4-йодпиперидин-1-карбоксилат (1,8 г, 5,0 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (2,1 г, 5,0 ммоль, 1 экв.), Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (56 мг, 0,05 ммоль, 0,01 экв.), $NiCl_2$.dtbbpy (9,86 мг, 0,2 ммоль, 0,005 экв.), TTMSS (1,23 г, 5,0 ммоль, 1,53 мл, 1 экв.), карбонат натрия (1,1 г, 9,9 ммоль, 2 экв.) и 1,2-дихлорэтан (20 мл), флакон герметично закрывали в атмосфере азота, реакционную смесь перемешивали и облучали с помощью синей LED-лампы мощностью 34 Вт (на расстоянии 7 см) с охлаждающим вентилятором для поддержания температуры реакции на уровне 25°C в течение 14 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (TFA) - ACN]; B%: 40% - 70%, 20 мин.) с получением бензил-4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 24%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 572,2 $[M+H]^+$.

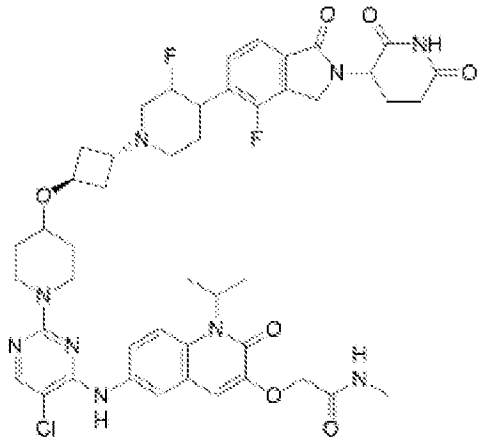
[00799] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-5-амино-4-[4-фтор-5-(3-фтор-4-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата



[00800] В смесь бензил-4-[2-(4-*трет*-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) в

трифторэтаноле (10 мл), тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 10% палладий на активированном углероде (300 мг), 20% гидроксид палладия на активированном углероде (200 мг), а затем смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-5-амино-4-[4-фтор-5-(3-фтор-4-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (400 мг, 74%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

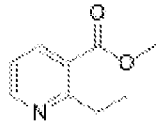
[00801] Стадии 5-7. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00802] Соединение 201 получали аналогично соединению 188 в соответствии со стадиями 7-9 с применением материала, полученного на стадии 4 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 12% - 42%, 10 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3-фтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (65,2 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 916,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,08-10,95 (m, 1 H), 8,89-8,80 (m, 1 H), 8,29-8,21 (m, 1 H), 8,07-8,04 (m, 1 H), 8,02-7,94 (m, 2 H), 7,72-7,65 (m, 3 H), 7,60-7,53 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 5,57-5,20 (m, 1 H), 5,16-5,08 (m, 1 H), 4,92-4,72 (m, 1 H), 4,62-4,52 (m, 3 H), 4,44-4,35 (m, 1 H), 4,22-4,09 (m, 3 H), 3,54 (br dd, *J*=8,0, 4,2 Гц, 3 H), 2,95-2,84 (m, 3 H), 2,71-2,67 (m, 3 H), 2,65-2,62 (m, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,47-2,33 (m, 2 H), 2,27-2,10 (m, 3 H), 2,07-1,96 (m, 4 H), 1,89-1,79 (m, 4 H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6 H), 1,45-1,34 (m, 2 H).

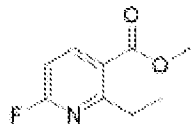
[00803] **Пример 54. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метил-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 203)**

[00804] Стадия 1. Получение метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата



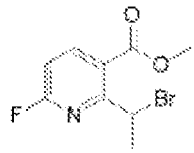
[00805] К смеси метил-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (7 г, 40,8 ммоль, 5,3 мл, 1 экв.) и диэтилцинка (1 М, 49,0 мл, 1,2 экв.) в диоксане (70 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,39 г, 3,3 ммоль, 0,08 экв.) одной порцией при 20°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°С в течение 2 часов, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1, 5/1) с получением метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (6,4 г, 95%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 166,2 $[M+H]^+$.

[00806] Стадия 2. Получение метил-2-этил-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата



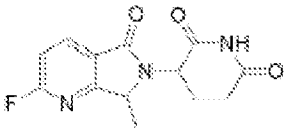
[00807] Смесь метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 3,0 ммоль, 1 экв.) и фторида серебра(ii) (1,32 г, 9,1 ммоль, 3 экв.) в ацетонитриле (8 мл) перемешивали при 25°С в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали и раствор фильтрата концентрировали при пониженном давлении при 45°С. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 30/1 до 7/1) с получением метил-2-этил-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата (280 мг, 50%) в виде бесцветного масла.

[00808] Стадия 3. Получение метил-2-(1-бромэтил)-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата



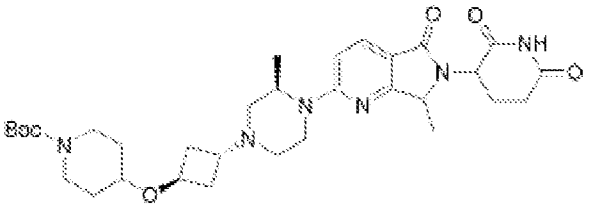
[00809] В смесь метил-2-этил-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата (3,93 г, 21,4 ммоль, 1 экв.) в тетрахлориде углерода (60 мл) добавляли AIBN (3,52 г, 21,4 ммоль, 1 экв.) и N-бромсукцинимид (5,73 г, 32,2 ммоль, 1,5 экв.) одной порцией при 25°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°С в течение 5 минут, затем нагревали до 80°С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°С и фильтровали. Раствор фильтрата концентрировали *in vacuo* при 45°С. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/епетролейный эфир, 120 мл/мин.) с получением метил-2-(1-бромэтил)-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата (4,87 г, 86%) в виде желтого масла.

[00810] Стадия 4. Получение 3-(2-фтор-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона



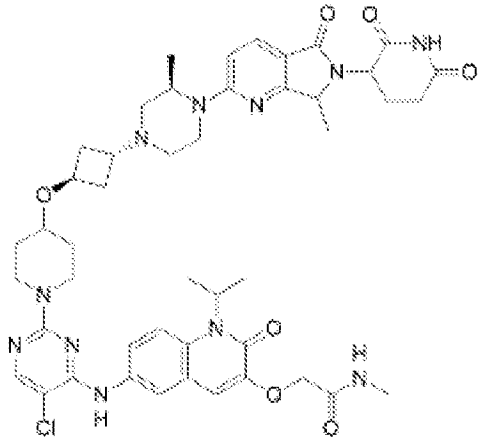
[00811] В смесь гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,06 г, 18,6 ммоль, 1 экв.) и метил-2-(1-бромэтил)-6-фтор-пиридин-3-карбоксилата (4,87 г, 18,6 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (40 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (12,01 г, 92,9 ммоль, 5 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, затем охлаждали до 25°C. Смесь выливали в воду (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 0/1) с получением 3-(2-фтор-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона (2,14 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 276,1 $[M+1]^+$.

[00812] Стадия 5. Получение *трет*-бутил-4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00813] В раствор 3-(2-фтор-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона (313 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-[3-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (584 мг, 4,5 ммоль, 0,8 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 15% - 35%, 10 мин.) с получением *трет*-бутил-4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (178 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 611,3 $[M+1]^+$.

[00814] Стадии 6-7. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

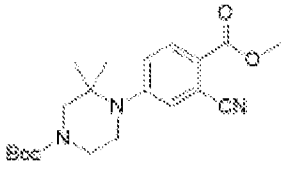


[00815] Соединение 203 получали аналогично соединению 189 в соответствии со стадиями 5-6 с применением материала, полученного на стадии 5 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (101 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 910,3 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,90 (br d, *J*=12,4 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (dt, *J*=3,2, 8,8 Гц, 1H), 5,52-5,17 (m, 1H), 4,71 (br dd, *J*=5,2 12,4 Гц, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (br d, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,22 (br d, *J*=4,8 Гц, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,24 (br t, *J*=10,4 Гц, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,69 (d, *J*=4,5 Гц, 3H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,39 (br dd, *J*=6,8, 14,4 Гц, 5H), 1,19 (dd, *J*=3,2, 6,4 Гц, 3H).

[00816] Соединение 204 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 203.

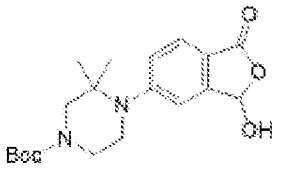
[00817] **Пример 55. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 211)**

[00818] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-4-(3-циано-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата



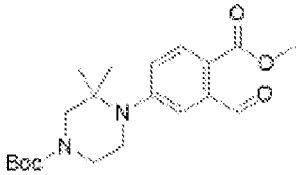
[00819] Объединяли *трет*-бутил-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,5 г, 7,0 ммоль, 1 экв.), метил-4-бром-2-цианобензоат (1,68 г, 7,0 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (6,84 г, 21,0 ммоль, 3 экв.) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (476 мг, 0,3 ммоль, 0,08 экв.) в диоксане (30 мл) и дегазировали азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, затем охлаждали до 20°C, фильтровали через слой целита. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 4:1) с получением *трет*-бутил-4-(3-циано-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,76 г, 67%) в виде желтой камеди. MS (ESI) *масса/заряд*: 374,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (br s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).

[00820] Стадия 2. Получение трет-бутил-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата



[00821] К перемешиваемому раствору метил-4-({1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпропан-2-ил}(метил)амино)-2-цианобензоата (34,6 г, 83,0 ммоль, 1,0 экв.) и NaH_2PO_4 (49,8 г, 415,0 ммоль, 5,0 экв.) в пиразин:AcOH:H_2O (4:2:1, 350 мл) добавляли Ni Ренея (21,3 г, 249,0 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при 70°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×200 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5:1) с получением трет-бутил-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (24 г, 77%) в виде масла. MS (ESI): *масса/заряд* 361,2 $[MH^+]$.

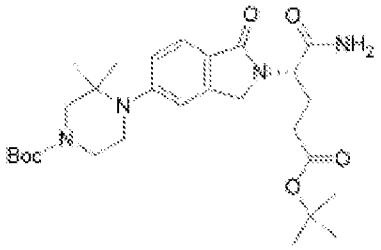
[00822] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата



[00823] Раствор трет-бутил-4-(3-гидрокси-1-оксо-3H-2-бензофуран-5-ил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (12,2 г, 33,6 ммоль, 1,0 экв.) в 100 мл DMF обрабатывали с помощью K_2CO_3 (13,9 г, 100,9 ммоль, 3,0 экв.) в течение 3 минут при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением MeI (7,2 г, 50,5 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали

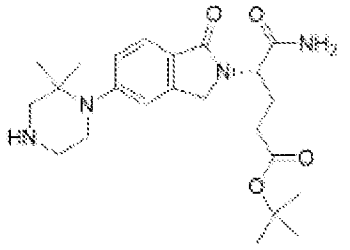
в течение 2 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=4:1) с получением трет-бутил-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (9,5 г, 75%) в виде твердого вещества.

[00824] Стадия 4. Получение трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата



[00825] Объединяли трет-бутил-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (9,5 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорид трет-бутил-(4S)-4-амино-4-карбамоилбутаноат (5,7 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (4,1 г, 71,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при комнатной температуре и полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 5% до 70% за 50 мин.; 254 нм) с получением трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (9,6 г, 76%) в виде твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 531,40 [MH^+].

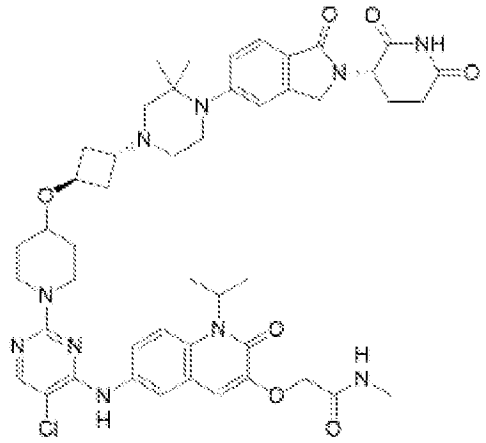
[00826] Стадия 5. Получение трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[5-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата



[00827] В перемешиваемую смесь трет-бутил-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (9,6 г, 17,9 ммоль, 1,0 экв.) в 100 мл i-PrOH добавляли TMSCl (29,2 г, 268,0 ммоль, 15,0 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем разбавляли водой (500 мл), нейтрализировали pH до 7 насыщенным Na_2CO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(4S)-4-карбамоил-4-[5-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]бутаноата (6,3 г, 82%) в виде твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 471,30 [MH^+].

[00828] Стадии 6-8. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



Соединение 211 получали аналогично соединению 201 в соответствии со стадиями 5-7 с применением материала, полученного на стадии 5 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: THF/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 5% до 40% за 45 мин.; 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (3,3 г, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (q, J=4,8, 3,9 Гц, 2H), 7,69 (d, J=1,5 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,360-5,10 (m, 1H), 5,07 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38 (d, J=17,3 Гц, 2H), 4,31-4,11 (m, 3H), , 3,52 (s, 1H), 3,22 (d, J=9,9 Гц, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (d, J=13,5 Гц, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,82 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,05 (s, 6H). MS (ESI): *масса/заряд* 909,30 [MH^+].

[00829] Соединение 170 можно получать с помощью процедуры, аналогичной таковой для соединения 211.

[00830] **Пример 56. Синтез 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-**

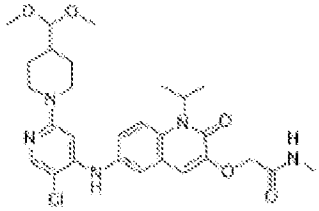
ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (соединения 215)

[00831] Стадия 1. Получение 5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-4-йодпиридина



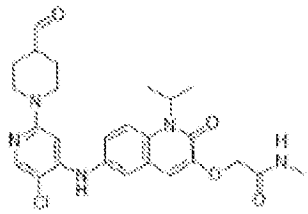
[00832] К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (2,0 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(диметоксиметил)-пиперидина (1,2 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (3,0 г, 23,3 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 80% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-4-йодпиридина (2,2 г, 71%) в виде масла. MS (ESI): масса/заряд 396,95 [MH^+].

[00833] Стадия 2. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид)



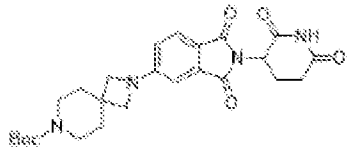
[00834] К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-4-йодпиридина (1,2 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (0,9 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (60 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропокси-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (0,5 г, 0,6 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (2,9 г, 9,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×30 мл), концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH=10:1) с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид) (1,5 г, 90%) в виде твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 558,40 [MH^+].

[00835] Стадия 3. Получение 2-[(6-{[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]амино}-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида



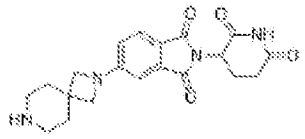
[00836] К перемешиваемому раствору 2-{[6-({5-хлор-2-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (500,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в 8 мл DCM добавляли H_2O (2 мл) и TFA (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 40°C, затем концентрировали под вакуумом с получением 2-[(6-{[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]амино}-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (420 мг) в виде масла. MS (ESI): *масса/заряд* 512,30 [MH^+].

[00837] Стадия 4. Получение трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



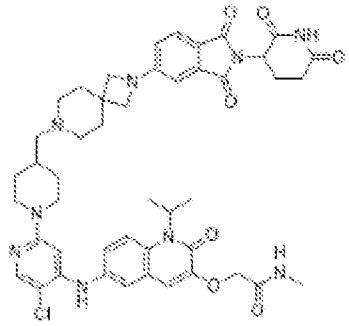
[00838] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (488,2 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли DIEA (685,3 мг, 5,3 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры, очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 60% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (280 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 483,30 [MH^+].

[00839] Стадия 5. Получение 5-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00840] В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (280,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 5-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (222 мг) в виде масла. MS (ESI): *масса/заряд* 383,15 [MH^+].

[00841] Стадия 6. Получение 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида



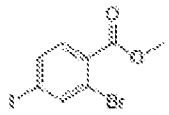
[00842] Смесь 5-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (222,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) и 2-[(6-{[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]амино}-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (297,2 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. $NaBH(OAc)_3$ (369,1 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и полученную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл), полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл X 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 55% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-{[6-({5-хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамида (89,2 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=9,2 Гц, 2H), 7,73 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,36 (d, *J*=9,2, Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,76 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4, Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,05 (d, *J*=12,8, Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=4,7 Гц, 4H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,08 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,00 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,73-1,67 (m, 7H), 1,57 (d, *J*=6,9 Гц, 6H), 1,01 (d, *J*=12,5 Гц, 2H); MS (ESI): *масса/заряд* 878,25 [MH^+].

[00843] С применением вышеуказанной процедуры и условий, найденных в других разделах данной заявки, специалист в данной области техники может получать следующие соединения: соединение 229, соединение 230, соединение 231, соединение 232, соединение 233, соединение 237, соединение 240, соединение 243, соединение 247, соединение 251, соединение 252, соединение 257 и соединение 258.

[00844] **Пример 57. Синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-**

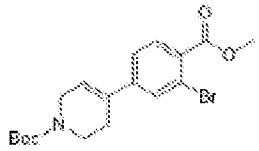
пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (соединения 218)

[00845] Стадия 1. Получение метил-2-бром-4-йодбензоата



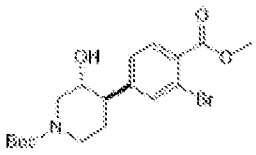
[00846] В раствор 2-бром-4-йодбензойной кислоты (10 г, 30,59 ммоль, 1 экв.) и карбоната калия (12,68 г, 91,77 ммоль, 3 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли метилиодид (8,68 г, 61,18 ммоль, 3,8 мл, 2 экв.), затем смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 5/1) с получением метил-2-бром-4-йодбензоата (10 г, 96%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H).

[00847] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



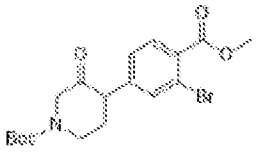
[00848] Смесь метил-2-бром-4-йодбензоата (6,2 г, 18,19 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,62 г, 18,19 ммоль, 1 экв.), дихлорметана [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,33 г, 1,82 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (5,03 г, 36,37 ммоль, 2 экв.) в воде (10 мл) и диоксане (100 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6,5 г, 90%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,17(s, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65(t, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00849] Стадия 3. Получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



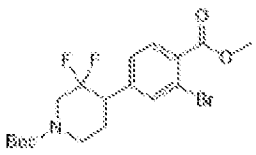
[00850] В раствор *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям диметилсульфид боран (10 М, 0,8 мл, 3 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 12 ч. при 25°C. После этого раствор тетрагидрата пербората натрия (1,16 г, 7,57 ммоль, 1,5 мл, 3 экв.) в воде (15 мл) добавляли при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сульфита натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 77%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,85-2,55 (m, 3H), 1,90-1,65(m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00851] Стадия 4. Получение диметил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата



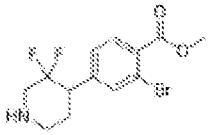
[00852] В раствор диметил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-гидрокси-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (3,6 г, 9,15 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (15,52 г, 36,60 ммоль, 4 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 1/1) с получением диметил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (3,2 г, 89%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ:* 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,91 (d, J=1,6 Гц, 6H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00853] Стадия 5. Получение диметил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-дифтор-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата



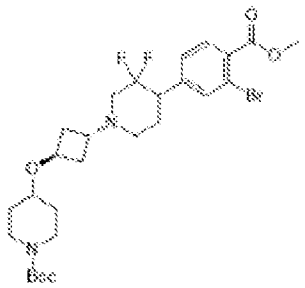
[00854] В раствор диметил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксо-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (3,2 г, 8,18 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ^4-сульфанил)этанамин (4,52 г, 20,44 ммоль, 4,5 мл, 2,5 экв.) при -78°C, затем смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 0/1 до 1/1) с получением диметил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-дифтор-4-пиперидил)бензол-1,2-дикарбоксилата (2 г, 59%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 357,9 [M-55] $^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,70-4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,20-3,07 (m, 1H), 3,05-2,75 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00855] Стадия 6. Получение метил-2-бром-4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)бензоата



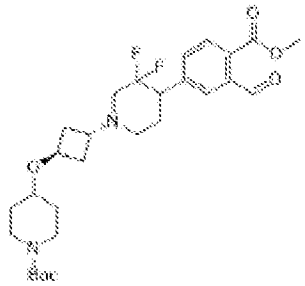
[00856] В раствор *трет*-бутил-4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,3 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8,14 г, 71,4 ммоль, 31,02 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 30 минут при 25°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, остаток гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-2-бром-4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)бензоата (760 мг, 99%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 336,0 $[M+H]^+$.

[00857] Стадия 7. Получение *трет*-бутил-4-[3-[4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00858] Раствор *трет*-бутил-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (956 мг, 2,37 ммоль, 1,2 экв.), метил-2-бром-4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)бензоата (660 мг, 1,98 ммоль, 1 экв.) и *N, N*-диизопропилэтиламина (766 мг, 5,93 ммоль, 1 мл, 3 экв.) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при 35°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 0/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-[4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (860 мг, 74%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 589,1 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 5H), 2,35-2,10 (m, 6H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

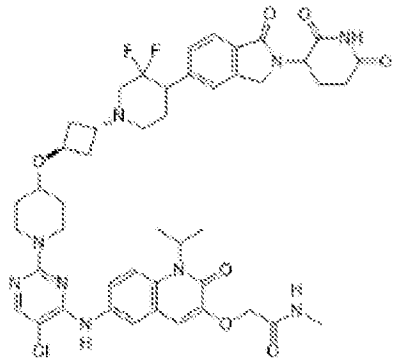
[00859] Стадия 8. Получение *трет*-бутил-4-[3-[3,3-дифтор-4-(3-формил-4-метоксикарбонилфенил)-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00860] В раствор *трет*-бутил-4-[3-[4-(3-бром-4-метоксикарбонилфенил)-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (860 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли ацетат палладия (33 мг, 1,46 ммоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфин (41 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв.), карбонат натрия (155 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.), триэтилсиликан (511 мг, 4,39 ммоль, 3 экв.) и 2-изоциано-2-метилпропан (243 мг, 2,93 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов в тефлоновом реакционном сосуде. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-[3,3-дифтор-4-(3-

формил-4-метоксикарбонилфенил)-1-пиперидил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (690 мг, 88%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 537,3 $[M+1]^+$.

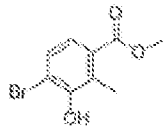
[00861] Стадии 9-11. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00862] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 161 в соответствии со стадиями 12-14 с применением материала, полученного на стадии 8 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 16% - 46%, 10 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (48,5 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 916,3 $[M+H]^+$; **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,70-5,23 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,28-2,09 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H).

[00863] **Пример 58. Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (соединения 225)**

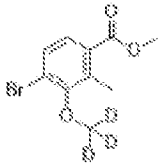
[00864] Стадия 1. Получение метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата



[00865] В раствор трет-бутиламина (13,20 г, 180,531 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (500 мл) при -78°C в течение 30 минут по каплям добавляли раствор брома (28,85 г, 180,531 ммоль, 1 экв.) в 50 мл дихлорметана. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут. При поддержании температуры на уровне -78°C раствор метил-3-гидрокси-2-

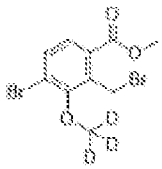
метилбензоата (30 г, 180,531 ммоль, 1 экв.) в 150 мл дихлорметана добавляли в реакционную смесь по каплям в течение 30 минут. Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Смесь промывали с помощью 20% водной лимонной кислоты, затем солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EA в гексане) с получением метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата (19,0 г, 43%) в виде белого твердого вещества.

[00866] Стадия 2. Получение метил-4-бром-3-(метокси-d_3)-2-метилбензоата



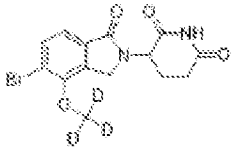
[00867] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоат (2,43 г, 9,915 ммоль, 1,00 экв.), метан-d_3-ол (1,80 г, 50 ммоль) и трифенилфосфин (5,24 г, 20 ммоль) в THF (50 мл). Затем в реакционную систему медленно добавляли раствор диизоопропилазодикарбоксилата (4,04 г, 20 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в течение 15 минут. После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение 1 часа обеспечивали перемешивание полученного раствора при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE=1/100) с получением метил-4-бром-3-(метокси-d3)-2-метилбензоата (2,2 г, 85%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 7,51 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,44 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

[00868] Стадия 3. Получение метил-4-бром-2-(бромметил)-3-(метокси-d3)бензоата



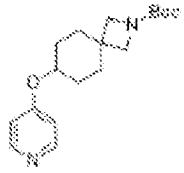
[00869] Объединяли метил-4-бром-3-(метокси-d3)-2-метилбензоат (1,0 г, 3,815 ммоль, 1,00 экв.), N-бромсукцинимид (0,68 г, 3,821 ммоль, 1,00 экв.) и азобисизобутиронитрил (0,10 г, 0,609 ммоль, 0,16 экв.) в CCl_4 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, концентрировали под вакуумом с получением метил-4-бром-2-(бромметил)-3-(метокси-d_3)бензоата (1,3 г) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00870] Стадия 4. Получение 3-(5-бром-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



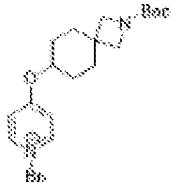
[00871] Объединяли метил-4-бром-2-(бромметил)-3-(метокси-d3)бензоат (1,3 г, 3,8 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-диоксопиперидин-3-аминийхлорид (0,63 г, 3,8 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (1 мл, 7,2 ммоль, 1,89 экв.) в ацетонитриле (10 мл). После перемешивания при 60°C в течение 12 часов с последующим удалением реакционного растворителя добавляли уксусную кислоту (2 мл). И полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт промывали с помощью H_2O (100 мл) и высушивали под вакуумом при 60°C в течение более 2 часов с получением 3-(5-бром-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,84 г, 62%) в виде черного твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 356,15 [MH^+].

[00872] Стадия 5. Получение трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



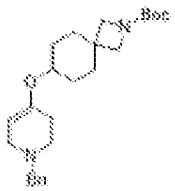
[00873] К перемешиваемому раствору 4-хлорпиридина (8,8 г, 77 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-7-гидрокси-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (18 г, 77 ммоль, 1 экв.) в DMSO (200 мл) добавляли по каплям трет-бутоксид калия в THF (1 M, 395 мг, 3,5 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (10 г, 40%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 379,20 [MH^+].

[00874] Стадия 6. Получение 1-бензил-4-{[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси}пиридин-1-ия



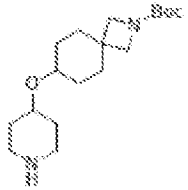
[00875] К перемешиваемому раствору трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (10 г, 31 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли по каплям бромид бензила (8 г, 47 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь суспендировали в PE, фильтровали, осадок на фильтре высушивали с получением 1-бензил-4-{[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси}пиридин-1-ия (13 г, 100%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 409,25 [MH^+].

[00876] Стадия 7. Получение трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



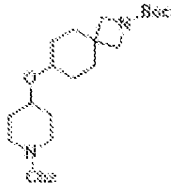
[00877] К перемешиваемому раствору 1-бензил-4-{[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси}пиридин-1-ия (13 г, 31 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли $NaBH_4$ (4,8 г, 126 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (9 г, 68%) в виде белого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 413,30 [MH^+].

[00878] Стадия 8. Получение трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00879] В раствор трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (9 г, 21 ммоль, 1 экв.) в 100 мл MeOH добавляли $Pd(OH)_2/C$ (3 г) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували водородом несколько раз, затем ее перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (8 г, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 319,15 [MH^+].

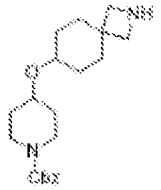
[00880] Стадия 9. Получение трет-бутил-7-({1-[(бензилокси)карбонил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00881] К перемешиваемому раствору трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (7 г, 21 ммоль, 1 экв.) и Et_3N (6 г, 64 ммоль, 3 экв.) в DCM (70 мл) добавляли по каплям бензилхлорформиата (4 г, 23 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10%

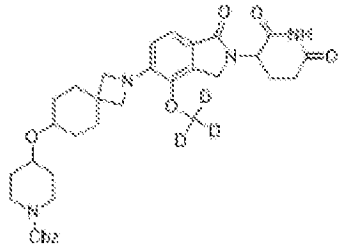
до 50% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-7-({1-[(бензилокси)карбонил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5 г, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 459,35 [MH^+].

[00882] Стадия 10. Получение бензил-4-{2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси}пиперидин-1-карбоксилата



[00883] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-({1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл) добавляли по каплям TFA (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na_2CO_3 (водн.). Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2, концентрировали с получением бензил-4-{2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси}пиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 94%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 359,20 [MH^+].

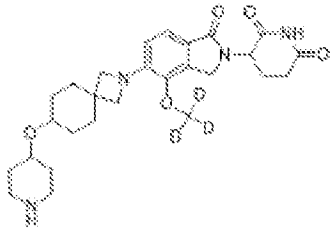
[00884] Стадия 11. Получение бензил-4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00885] В раствор бензил-4-{2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси}пиперидин-1-карбоксилата (602 мг, 1,679 ммоль, 1,20 экв.) и 3-(5-бром-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,404 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (18 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,48 г, 4,528 ммоль, 2,99 экв.) и [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)дихлорпалладий(II) (118 мг, 0,140 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, H_2O (100 мл) добавляли в смесь и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над N_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 55% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением бензил-4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2H3)метокси-1-оксо-3Н-

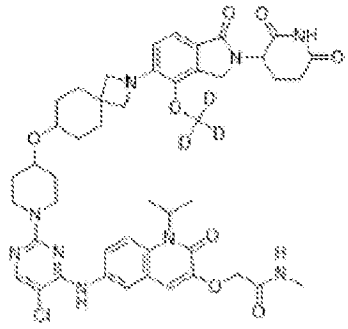
изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-карбоксилата (367 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 634,25 [MH^+].

[00886] Стадия 12. Получение 3-(4-(метокси-d3)-1-оксо-5-(7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00887] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли бензил-4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (367 мг, 0,6 ммоль, 1,00 экв.) в изопропиловом спирте (15 мл) и тетрагидрофуране (3 мл). Затем $Pd(OH)_2/C$ (220 мг, 1,6 ммоль, 2,71 экв.) добавляли одной порцией, смесь дегазировали и продували с помощью газа H_2 несколько раз, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-(метокси-d3)-1-оксо-5-(7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (280 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса/заряд 500,40 [MH^+].

[00888] Стадия 13. Получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00889] В герметично закрытой пробирке объемом 10 мл объединяли 3-(4-(метокси-d3)-1-оксо-5-(7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (225 мг, 0,5 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (0,8 мл, 4,6 ммоль, 15,32 экв.) и DMSO (5 мл). В вышеуказанную смесь добавляли 2-({6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (130,8 мг, 0,3 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 100°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; подвижная фаза: $MeCN/H_2O$ (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 60% за 30 мин.; детектор 254 нм) с получением 2-((6-((5-хлор-2-(4-((2-(2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-4-(метокси-d3)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (80 мг, 30%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 899,40 $[M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,28 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,50 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,03 (dd, *J*=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50-4,21 (m, 2H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 5H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,06-2,82 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,46-2,23 (m, 2H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 8H), 1,44-1,24 (m, 4H).

[00890] С применением вышеуказанной процедуры и условий, найденных в других разделах данной заявки, специалист в данной области техники может получать следующие соединения: соединение 227.

[00891] **Пример 59. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (соединение 248)**

[00892] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-(3S,5R)-4-[3-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата



[00893] Раствор бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (5,04 г, 16,6 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-N, N-диицетонилкарбамата (3,8 г, 16,6 ммоль, 1 экв.) в метаноле (50 мл) и уксусной кислоте (5 мл) добавляли 2-метилпиридинборан (8,86 г, 82,3 ммоль, 5 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали в течение 12 часов при 50°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, остаток разбавляли с помощью бикарбоната натрия (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 * 70 мм,10 мкм); подвижная фаза: [вода (TFA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 20 мин.). Продукт разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм * 50 мм, I.D, 10 мкм; подвижная фаза: метанол (0,1% NH3H2O) в CO_2 от 35% до 35%; скорость потока: 50 мл/мин.; длина волны: 220 нм), затем дополнительно разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H 250 мм * 30 мм, I.D, 5 мкм; подвижная фаза: метанол (0,1% NH_3H_2O) в CO_2 от 15% до 15%; скорость потока: 50 мл/мин.; длина волны: 220 нм). Пик 1, предварительно обозначенный как *трет*-бутил-(3R,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 19%), получали в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 7,42-7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,55-

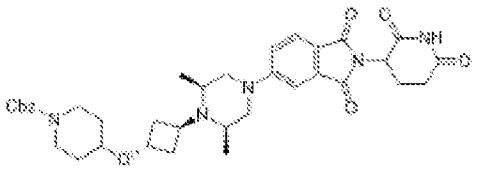
3,40 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 3H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,11-1,10 (m, 4H). Пик 2, предварительно обозначенный как *трет*-бутил-(3S,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 7%), получали в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,32-4,10 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 4H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 3H), 2,26-2,05 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 5H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30-0,90 (m, 6H). Пик 3, предварительно обозначенный как *трет*-бутил-(3S,5S)-4-((1r,3S)-3-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (2,8 г, 33%), получали в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 3H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 3H), 3,02-2,80 (m, 1H), 2,65 -2,40 (m, 1H), 2,28 2,10 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,20-0,80 (m, 6H). MS (ESI) *масса/заряд*: 502,3 $[M+1]^+$.

[00894] Стадия 2. Получение бензил-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00895] Смесь *трет*-бутил-(3S,5R)-4-[3-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)окси]циклобутил]-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) и хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 3 мл, 12,04 экв.) в дихлорметане (9 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида бензил-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (436 мг, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

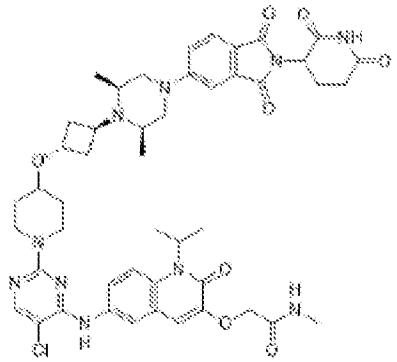
[00896] Стадия 3. Получение бензил-4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00897] Смесь гидрохлорида бензил-4-[3-[(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (436 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.), 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (302 мг, 1,09 ммоль, 1,1 экв.) и диизопропилэтиламина (386 мг, 2,99 ммоль, 0,5 мл, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 120°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (120 мл), органический слой концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1/1 до 1/3) с получением бензил-4-[3-[(2R,6S)- 4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (530 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,10 (br d, *J*=9,2 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 4H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 6H), 1,78 (br d, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,41-1,28 (m, 3H), 1,00 (br d, *J*=6,4 Гц, 4H), 0,91 (br s, 2H).

[00898] Стадии 4-5. Получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

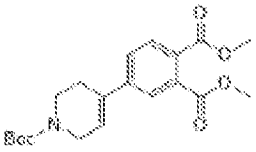


[00899] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 163 в соответствии со стадиями 17-18 из материала, полученного на стадии 3 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 11% - 41%, 15 мин.) с получением формиата 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (170,2 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,10 (dd, *J*=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J*=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (br d, *J*=14,8 Гц, 3H), 3,70 (br d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,62 (br dd, *J*=4,4, 12,8 Гц, 2H), 3,44 (br d, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 3H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,84 (br d, *J*=10,0 Гц, 2H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,39 (br d, *J*=9,6 Гц, 2H), 1,00 (d, *J*=6,4 Гц, 4H), 0,92 (d, *J*=6,4 Гц, 2H); MS (ESI) *масса/заряд*: 924,49 $[M+1]^+$.

[00900] С применением вышеуказанной процедуры и условий, найденных в других разделах данной заявки, специалист в данной области техники может получать следующие соединения: соединение 249, соединение 250, соединение 253 и соединение 254.

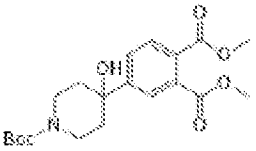
[00901] **Пример 60. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 275)**

[00902] Стадия 1. Получение 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил]фталата



[00903] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1,2-диметил-4-бромфталат (4,5 г, 16,5 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (6,11 г, 19,8 ммоль, 1,2 экв.), дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (1,07 г, 1,6 ммоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (16,11 г, 49,4 ммоль, 3 экв.), диоксан (50 мл) и H_2O (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент 10% - 50% за 60 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил]фталата (5 г, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES^+): масса/заряд 294,2 [MH^+].

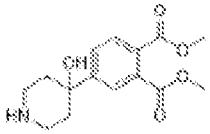
[00904] Стадия 2. Получение 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]фталата



[00905] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил]фталат (100 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), фенилсилан (5 мл) и i-PrOH (7 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C в атмосфере O_2. Затем добавляли трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато)марганец(III) (3 мг, 0,005 ммоль, 0,02 экв.) при 0°C в атмосфере O_2. Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=3:1) с получением 1,2-

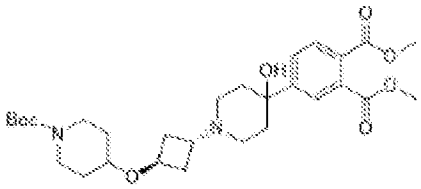
диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]фталата (63 мг, 60%) в виде грязно-белого масла. MS (ESI): масса/заряд 416,5 [MH^+].

[00906] Стадия 3. Получение 1,2-диметил-4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фталата



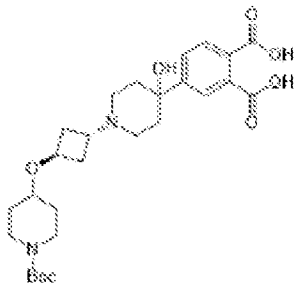
[00907] В 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]фталат (500 мг, 1,271 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2-диметил-4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фталат-трифторуксусной кислоты (346 мг, 93%) в виде желтого масла. MS (ES^-): масса/заряд 294,3 [MH^-].

[00908] Стадия 4. Получение трет-бутил-7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



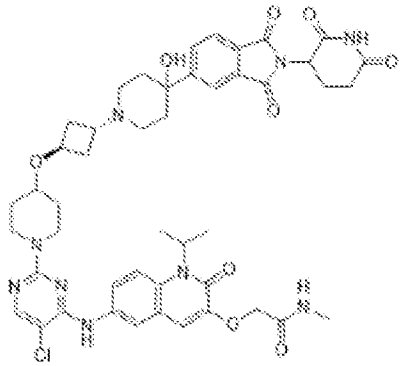
[00909] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1,2-диметил-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фталат (456 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (642 мг, 5,0 ммоль, 3 экв.) и MeCN (25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. в атмосфере азота. Затем добавляли трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(трифторметансульфонилокси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (668 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) при 30°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NaCl (водн.) (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (CH_2Cl_2/PE 1:1) с получением 1,2-диметил-4-{1-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил}фталат) (348 мг, 38%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 547,1 [MH^+].

[00910] Стадия 5. Получение 4-{4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперидин-4-ил}бензол-1,2-дикарбоновой кислоты



[00911] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1,2-диметил-4-{4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперидин-4-ил}фталат (570 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и H_2O (38 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь подкисляли до pH 6-7 с помощью HCl. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-{4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}циклобутил]пиперидин-4-ил}бензол-1,2-дикарбоновой кислоты (500 мг, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 519,3 [MH^+].

[00912] Стадии 6-8. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида

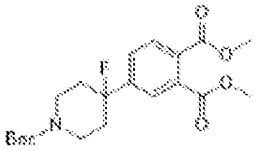


[00913] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 159 в соответствии со стадиями 8-10 с применением материала, полученного на стадии 5 данного примера. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 80% за 40 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (83,39 мг, 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 456,2 [MH^+]; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,11-2,01 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 7H), 1,38 (m, 2H).

[00914] Следующее соединение может быть получено аналогичным образом: соединение 277.

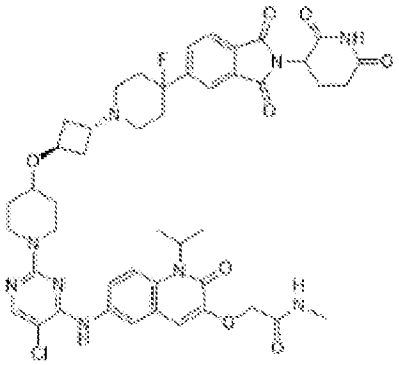
[00915] **Пример 61. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (соединения 276)**

[00916] Стадия 1. Получение 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]фталата



[00917] В 3-горлую колбу объемом 100 мл добавляли 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]фталат (полученный на стадии 2 примера 60, 1,4 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и DCM (25 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут при -78°C в атмосфере азота. Затем добавляли DAST (1,72 г, 10,7 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NaCl (водн.) (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2-диметил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]фталата (1,2 г, 85%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд 416,1 [MH^+].

[00918] Стадии 2-7. Получение трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



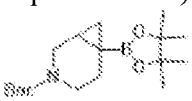
[00919] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 60 в соответствии со стадиями 3-8 с применением материала из стадии 1 в данном примере. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 80% за 40 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-

3-ил}окси)-N-метилацетамида (54,6 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 7H), 7,69 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,87 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,71(m, 4H), 2,25(m, 5H), 2,05 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,23 (s, 1H); MS (ES+): масса/заряд 910,5 [MH^+].

[00920] Следующее соединение может быть получено аналогичным образом: соединение 278.

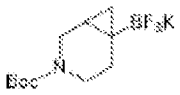
[00921] **Пример 62. Получение 3-[4-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида (соединения 280)**

[00922] Стадия 1. Получение трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата



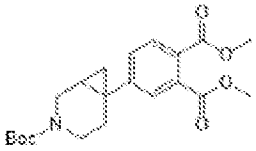
[00923] $ZnEt_2$ (15,98 г, 129,4 ммоль, 8 экв.) суспендировали в DCM (200 мл) при -40°C в атмосфере N_2. В вышеуказанную смесь по каплям добавляли CH_2I_2 (69,30 г, 258,7 ммоль, 16 экв.) при -40°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -40°C. Затем TFA (14,75 г, 129,4 ммоль, 8 экв.) в DCM (30 мл) по каплям добавляли при -40°C, перемешивали в течение 1 часа при -15°C. Наконец, трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 16,2 ммоль, 1 экв.) добавляли по каплям при -15°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. К вышеуказанному остатку добавляли THF (200 мл) и Boc_2O (17,65 г, 80,9 ммоль, 5 экв.) и DMAP (0,49 г, 4,0 ммоль, 0,25 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO3 (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью THF:H20=2:1 (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na2SO4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10:1) с получением трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (1,5 г, 29%) в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 324,35 [MH^+].

[00924] Стадия 2. Получение трет-бутил-6-(трифтор-лямбда-4-боранил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата калия



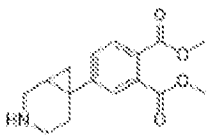
[00925] К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (2 г, 6,2 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли гидрофторид калия (1933,00 мг, 24,7 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью ACN, перемешивали в течение 2 часов при 70°C. Полученную смесь фильтровали при 70°C, осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(трифтор-лямбда-4-боранил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата калия (830 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 304,35 [MH^+].

[00926] Стадия 3. Получение 1,2-диметил-4-[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил]фталата



[00927] К перемешиваемой смеси трет-бутил-6-(трифтор-лямбда-4-боранил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата калия (770 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) и 1,2-диметил-4-бромфталата (693,58 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) и воде (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2482,57 мг, 7,6 ммоль, 3 экв.) и мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (92,49 мг, 0,1 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 1,2-диметил-4-[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил]фталата (450 мг, 45%) в виде коричневого масла. MS (ES^+): *масса/заряд* 390,25 [MH^+].

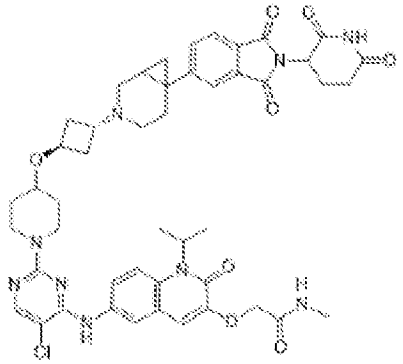
[00928] Стадия 4. Получение 1,2-диметил-4-{3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}фталата



[00929] Смесь 1,2-диметил-4-[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил]фталата (650 мг, 1,7 ммоль, 1 экв.) и трифторацетальдегида (3 мл, 0,005 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. pH раствора доводили до 8 насыщенным NaHCO3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали

с помощью CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2-диметил-4-{3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}фталата (482 мг, 100%) в виде коричневого масла. MS (ESI): *масса/заряд* 290,35 [MH^+].

[00930] Стадии 5-9. Получение 3-[4-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида

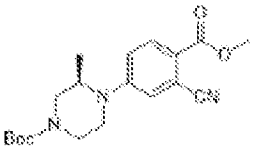


[00931] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 159 в соответствии со стадиями 6-10 с применением материала, полученного на стадии 4 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: CH_3CN/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 0% до 55% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм), с получением 3-[4-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида (73,3 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*)δ11,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=10,8 Гц, 2H), 7,83 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,76-7,66 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (dd, *J*=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19-4,08 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,88 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,12 (s, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,57 (d, *J*=6,9 Гц, 7H), 1,37 (d, *J*=11,0 Гц, 2H), 1,05 (s, 1H), 1,06-0,96 (m, 2H). MS (ESI): *масса/заряд* 906,35 [MH^+].

[00932] Следующее соединение может быть получено аналогичным образом: соединение 283.

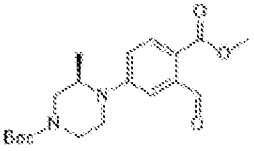
[00933] **Пример 63. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 267) и 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 268)**

[00934] Стадия 1. Получение трет-бутил-(3R)-4-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



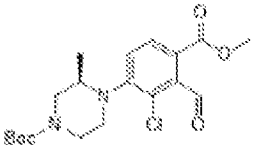
[00935] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (26,5 г, 132,3 ммоль, 1 экв.) и метил-4-бром-2-цианобензоата (28,59 г, 119,1 ммоль, 0,9 экв.) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли Cs_2CO_3 (129,33 г, 396,9 ммоль, 3 экв.) и RuPhos Pd G4 (8,85 г, 10,6 ммоль, 0,08 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5:1) с получением трет-бутил-(3R)-4-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (28,7 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 304,15 [MH^+].

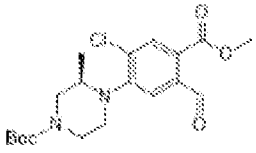
[00936] Стадия 2. Получение трет-бутил-(3R)-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R)-4-[3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (28,7 г, 79,9 ммоль, 1 экв.) и NaH_2PO_4 (47,90 г, 399,3 ммоль, 5 экв.) в 200 мл AcOH/H_2O/пиридин (1/1/2) добавляли Ni Ренея (20,52 г, 239,6 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере азота, затем концентрировали под вакуумом. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением трет-бутил-(3R)-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (16,8 г, 58%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 363,20 [MH^+].

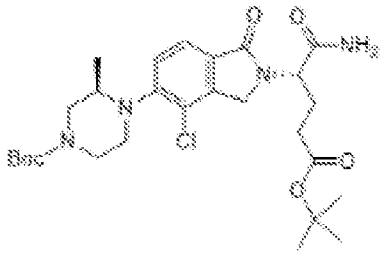
[00937] Стадия 3. Получение трет-бутил-(3R)-4-[2-хлор-3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата





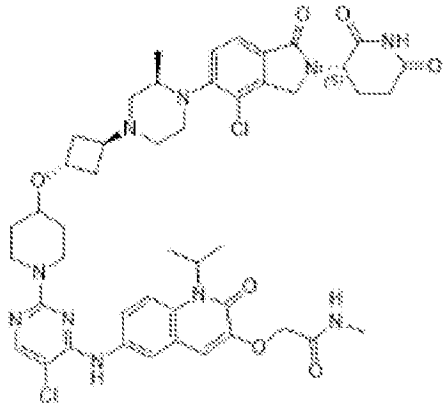
[00938] Раствор трет-бутил-(3R)-4-[3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (16,8 г, 46,3 ммоль, 1 экв.) и NCS (6,19 г, 46,4 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (200 мл) перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×40 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=2:1) с получением двух региоизомеров. трет-Бутил-(3R)-4-[2-хлор-3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (10 г, 54%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 397,10 [MH^+]. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 7,86-7,69 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,99-3,76 (m, 3H), 3,67-3,48 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,1 Гц, 3H). трет-Бутил-(3R)-4-(2-хлор-5-формил-4-(метоксикарбонил)фенил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (5,3 г, 29%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 397,05 [MH^+]. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 2H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,4 Гц, 3H).

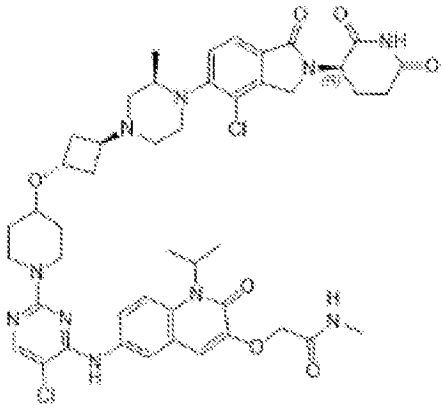
[00939] Стадия 4. Получение трет-бутил-(3R)-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



[00940] Раствор трет-бутил-(3R)-4-[2-хлор-3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (9,8 г, 24,7 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(4S)-4-амино-4-карбамоилбутаноата (4,99 г, 24,7 ммоль, 1 экв.) в DCE (120 мл) перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (4,66 г, 74,1 ммоль, 3 экв.), полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 50°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA=1:2) с получением трет-бутил-(3R)-4-{2-[(1S)-4-(трет-бутокси)-1-карбамоил-4-оксобутил]-4-хлор-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (10 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 551,40 [MH^+].

[00941] Стадии 5-8. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида и 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида

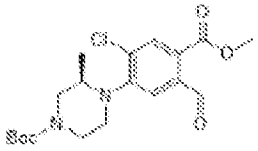




[00942] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединению 211 в соответствии со стадиями 5-8 с применением материала, полученного на стадии 4 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: THF в воде, градиент от 45% до 65% за 50 мин.; детектор: УФ 254 нм, затем дополнительно отделяли с помощью SFC (колонка: CHIRALPAK IH-3, 4,6 * 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза B: IPA: DCM=1:1 (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин.; градиент: изократический 50% B; УФ: 220 нм). 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (1 г, 21%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,36-5,11 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,28-4,11 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 6H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 4H), 1,83 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,37 (d, J=13,8 Гц, 2H), 0,89 (d, J=6,1 Гц, 3H); MS (ESI): масса/заряд 929,40 [MH^+]. 2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид (0,8 г, 16%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,27-4,12 (m, 4H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 6H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,45-2,16 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,83-1,57 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,2 Гц, 3H). MS (ESI): масса/заряд 929,35 [MH^+].

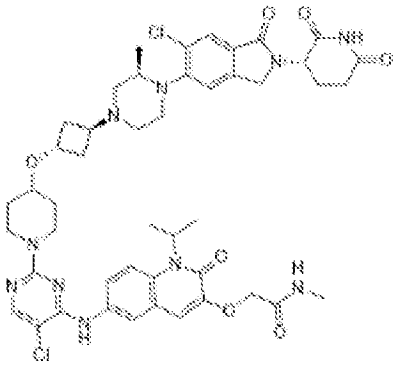
[00943] **Пример 64. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 269)**

[00944] Стадия 1. Получение трет-бутил-(3R)-4-(2-хлор-5-формил-4-(метоксикарбонил)фенил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



[00945] Указанное в заголовке соединение получали, как описано на стадии 2 примера 63.

[00946] Стадии 2-6. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида

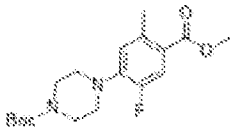


[00947] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 211 в соответствии со стадиями 4-8 с применением материала, полученного на стадии 1 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH4HCO3), градиент от 10% до 80% за 30 мин.; детектор: УФ 254/220 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (38,1 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 928,36 [MH^+]; ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,69 (m, 7H), 2,37 (s, 2H), 2,12 (m, 3H), 2,18-1,94 (m, 4H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,31 (m, 2H), 0,91 (m, 3H).

[00948] **Пример 65. Синтез 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-**

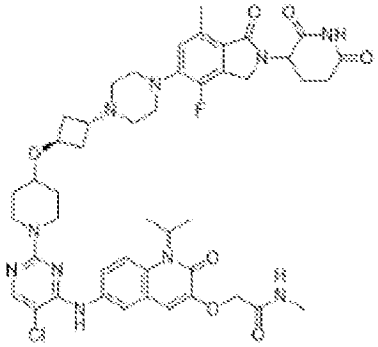
ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (соединения 296)

[00949] Стадия 1. Получение трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперазин-1-карбоксилата



[00950] К перемешиваемому раствору метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (3 г, 12,1 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2,26 г, 12,1 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли RuPhos Pd G4 (1,02 г, 1,2 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (11,87 г, 36,4 ммоль, 3 экв.), затем перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением трет-бутил-4-[2-фтор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил]пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд 353,10 [MH^+].

[00951] Стадии 2-10. Получение 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида



[00952] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению 208 в соответствии со стадиями 4-12 с применением материала, полученного на стадии 1 данного примера. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 45% до 65% за 30 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-({6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамида (53 мг, 28%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,31-5,03 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (d, J=16,9 Гц, 1H),

4,24-4,12 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,68 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (d, J=8,8 Гц, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,91 (m, 1H); MS (ESI): масса/заряд 913,50 [MH^+].

Контроль уровня белка

[00953] В данном описании также представлены способы контроля уровней белка в клетке. Они основаны на применении соединений, описанных в данном документе, которые, как известно, взаимодействуют с конкретным целевым белком так, что разрушение целевого белка *in vivo* приведет к контролю количества белка в биологической системе, предпочтительно с конкретной терапевтической пользой.

[00954] Следующие примеры применяют для способствования описанию настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения

[00955] Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, которые могут включать признаки, перечисленные в других вариантах осуществления, описанных в данном документе. Например, где применимо, варианты осуществления, описанные в данном документе, также могут включать признаки, перечисленные в любом другом варианте осуществления (например, варианте осуществления, который находится до или после указанного варианта осуществления) включительно или в альтернативе (например, восьмой вариант осуществления может включать признаки, перечисленные в первом варианте осуществления, как перечислено, и/или признаки любого из второго по седьмой варианты осуществления). В качестве дополнительного примера каждый из сформулированных пунктов формулы изобретения также может включать признаки, перечисленные в любом из других пунктов формулы изобретения или вариантов осуществления, описанных в данном документе, помимо тех случаев, где формулировка указывает иное.

[00956] В некоторых вариантах осуществления в описании представлены следующие иллюстративные бифункциональные молекулы BCL6 (соединения из таблиц 1-4 или соединения 1-431), в том числе их соли, пролекарства на их основе, их полиморфы, аналоги, производные и дейтерированные формы.

[00957] В любом аспекте или варианте осуществления, описанном в настоящем документе, бифункциональное соединение, как описано в настоящем документе, включает по меньшей мере одно из: PTM представляет собой PTM, выбранный из соединения из таблиц 1-4 (например, выбран из иллюстративных соединений 1-431), CLM представляет собой CLM, выбранный из соединения из таблиц 1-4 (например, выбран из иллюстративных соединений 1-431), L представляет собой L, выбранный из соединения таблиц из 1-4 (например, выбран из иллюстративных соединений 1-431), и их комбинации.

ПРИМЕРЫ

[00958] **Синтез белка.** Экспрессию белка BCL6 осуществляли путем трансформирования клеток Invitrogen One Shot с помощью плазмиды pET24a-His-SUMO-TEV-BCLm-Avitag GS63525 в соответствии с инструкциями производителя. Кроме того, в культуру добавляли биотин при конечной концентрации 50 мкМ и IPTG при конечной концентрации 1 мМ и инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием в течение ночи.

[00959] **Протокол TR-FRET для BCL6**

[00960] Аналитический буфер A: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 125 мМ NaCl, 0,01% TritonX.

[00961] Аналитический буфер B (свежеприготовленный): буфер A+1 мМ глутатион (или 0,5 мМ DTT).

[00962] Аналитический буфер C (свежеприготовленный): буфер B+0,03% BSA.

[00963] Черные планшеты ProxiPlate, 96-луночные.

[00964] Значения конечных реакционных объемов - 15 мкл (BCoR-Cy5-100 нМ, SA-Eu - 2 нМ, BCL6-avitag - 2 нМ).

[00965] 134 мкМ исходный раствор BCL6-Avitag-биотина: готовили свежий раствор путем добавления 2 мкл BCL6-Avitag-биотина в 31,5 мл буфера C.

[00966] 1 мМ исходный раствор пептида BCoR-Cy5 (LifeTein) в диметилформамиде (DMF).

[00967] 300 нМ рабочий исходный раствор BCoR-Cy5: готовили свежий раствор путем добавления 4,5 мкл 1 мМ исходного раствора пептида BCoR-Cy5 в 15 мл буфера B.

[00968] 10 мкМ исходный раствор Eu-стрептавидина (стрептавидин Lance Eu-W1024, PerkinElmer).

[00969] 6 нМ рабочий исходный раствор Eu-стрептавидина: готовили свежий раствор путем добавления 9 мкл исходного раствора Eu-стрептавидина в 15 мл буфера A.

[00970] Соединения разбавляли до 10 мМ. Двадцать микролитров DMSO вносили в каждую лунку микротитровальных планшетов. Из 10 мМ исходного раствора соединения 8,7 мкл вносили в 20 мкл DMSO и осуществляли получение 3-кратных последовательных разведений (12-точечный 3-0,01 мкМ титровальный планшет, 96 лунок, 100% DMSO). По пять мкл из лунок титровальных планшетов вносили в 45 мкл буфера C (планшеты для промежуточного разбавления, 10% DMSO).

[00971] Точечно вносили 1,5-мкл титры соединения в 384-луночные планшеты в двух повторностях и в каждую лунку точечно вносили 3,5 мкл [8,5 нМ] белка BCL6-bio. Содержимое планшета недолго перемешивали, центрифугировали и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре.

[00972] Смешивали 14 мл BCoR-Cy5 [300 нМ] и 14 мл [6 нМ] Eu-стрептавидина. Точечно вносили 10 мкл смеси BCoR-Cy5/SA-Eu (1:1) в каждую лунку. Планшеты инкубировали в течение 2 часов, а затем считывали на планшет-ридере Envision.

[00973] **Протокол иммунофлуоресцентного исследования для одновременной многопараметрической визуализации BCL6**

[00974] Клетки T47D высевали в 100-мкл объеме RPMI1640-10% FBS в 96-луночные планшеты с черным/прозрачным дном для прикрепляемых к поверхности линий клеток (Corning, № 3904).

[00975] День 1. Эпителиальные клетки рака молочной железы T47D высевали при плотности, при которой конфлюэнтность составляет ~70-90% в конечной точке. Клетки высевали при 7 тыс./0,1 мл/лунка в утро перед добавлением иллюстративных бифункциональных соединений, обеспечивающих разрушение.

[00976] **Обработка соединениями**

[00977] День 2. Готовили 11-точечное 3-кратное последовательное разведение иллюстративного бифункционального соединения в DMSO и аликвоту подходящего объема вносили в среду для роста клеток с получением 2X конечной концентрации иллюстративного бифункционального соединения. Добавляли равный объем (0,1 мл) 2X смеси иллюстративное бифункциональное соединение/среда в ранее высаженные в планшеты клетки так, чтоб конечная максимальная концентрация в водной среде для роста клеток составляла 0,1 или 1 мкМ. Инкубировали в течение 3 дней при 37°C, 5% CO_2.

[00978] **День 5. Иммунофлуоресцентный анализ.** Отбрасывали клеточные среды. Промывали лунки с помощью 200 мкл фосфат-забуференного солевого раствора (PBS) комнатной температуры. Готовили 4% параформальдегид (PFA) из 16% PFA (Electron Microscopy Sciences, № 15710) с применением 1X PBS. Пятьдесят мкл 4% PF добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре с фиксацией клеток. PFA отсасывали и клетки дважды промывали с помощью PBS (200 мкл).

[00979] Готовили 0,1% Triton X-100 в PBS с применением 10% исходного раствора Triton X-100. Клетки пермеабилизировали путем добавления 100 мкл 0,1% Triton X-100 в PBS в каждую лунку с пермеабилизированием клеток и инкубированием при комнатной температуре в течение 15 минут. Клетки дважды промывали с помощью PBS.

[00980] Готовили смесь 3% BSA/PBS (от Thermofisher, № 37515, блокатор BSA в TBS, 10%) и 100 мкл добавляли в каждую лунку. Клетки инкубировали в течение по меньшей мере 1 часа при комнатной температуре.

[00981] Готовили смесь 1% BSA/PBS с применением блокатора смеси BSA/PBS и смесь 3% BSA/PBS удаляли из лунок.

[00982] Для проведения контролей без первичного антитела добавляли 50 мкл смеси 1% BSA/PBS.

[00983] Первичное антитело (кроличье антитело к BCL6, CST-14895, Cell Signaling) разбавляли в соотношении 1:300 в смеси 1% BSA/PBS с применением блокатора смеси BSA/PBS.

[00984] Пятьдесят мкл первичного антитела добавляли во все оставшиеся лунки (т. е. все лунки, отличные от контролей первичного антитела) и клетки инкубировали в течение ночи при 4°C с медленным орбитальным вращением.

[00985] День 6. Содержание лунок удаляли и клетки четыре раза промывали 200 мкл PBS. Смесь 1% BSA/PBS готовили с применением блокатора BSA в PBS.

[00986] Разбавляли вторичное козье антитело к IgG кролика, конъюгированное с Alexa-488, в соотношении 1:1000 **и антитело, конъюгированное с** CellMask-Alexa-647, в соотношении 1:3000 в смеси 1% BSA/PBS в той же смеси. Добавляли 50 мкл в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа в темноте.

[00987] Клетки три раза промывали с помощью 200 мкл PBS, а затем инкубировали в течение 10 минут со 100 мкл красителя Hoechst при 1 мкг/мл (20 мМ исходный раствор) с окрашиванием клеточных ядер. Затем лунки промывали с помощью 200 мкл PBS, и 100 мкл PBS добавляли в каждую лунку, и планшет накрывали планшетом с пластиковым матовым покрытием. Планшеты хранили при 4°C и накрывали алюминиевой фольгой до визуализации.

[00988] Перед считыванием в планшетах обеспечивали комнатную температуру. Дно планшета обтирали с помощью 70% изопропанола непосредственно перед визуализацией.

[00989] **Визуализация:**

[00990] 10X, 4 поля/лунка, в протокол анализа включали преобразование изображения "верх шляпы".

[00991] **Поставщики/реагенты:**

[00992] 16% параформальдегид: Electron Microscopy Sciences № 15710

[00993] Hoechst: Thermofisher № 62249

[00994] Блокатор BSA в PBS, 10%: Thermofisher № 37515

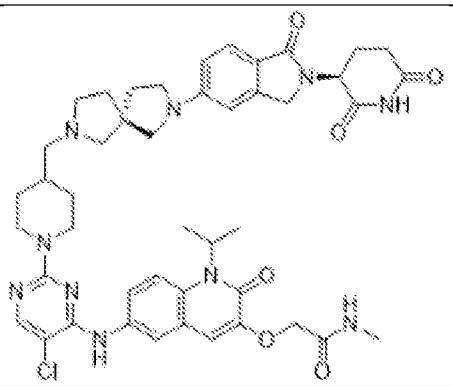
[00995] Блокатор BSA в TBS, 10%: Thermofisher № 37520

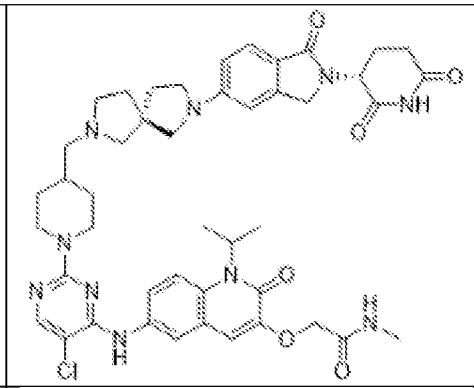
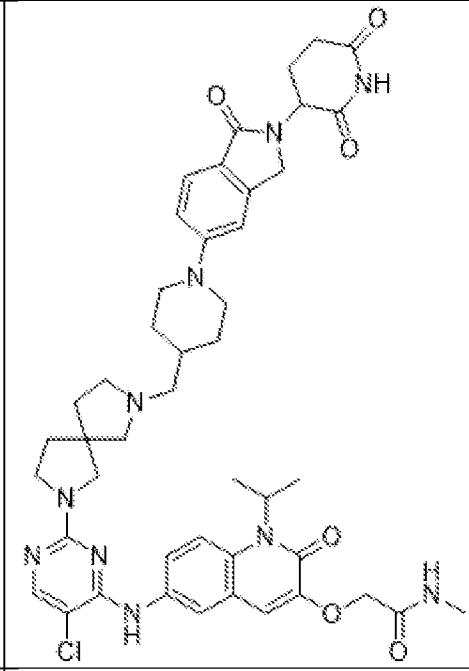
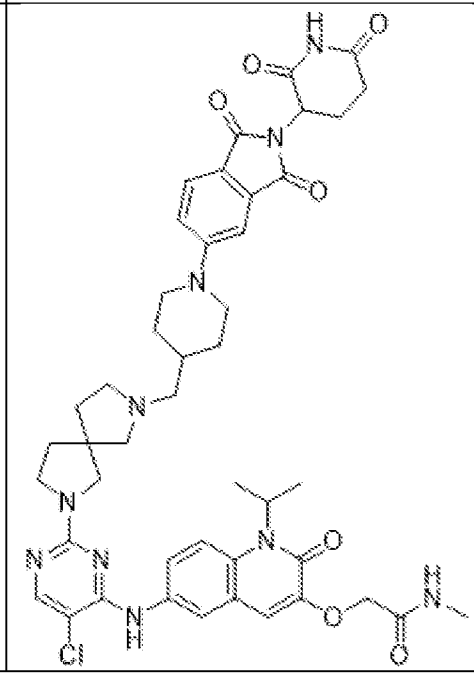
[00996] Козьи антитела к иммуноглобулину кролика или мыши, конъюгированные с AlexaFluor-488: Thermofisher № A11008

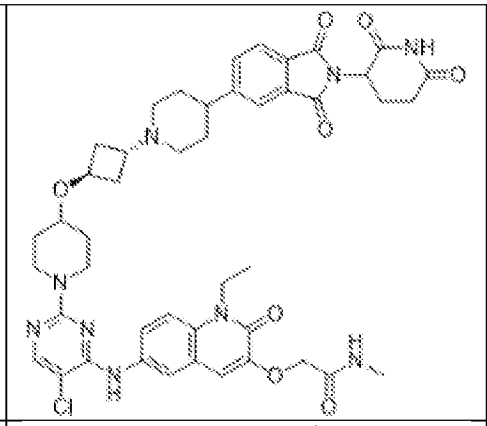
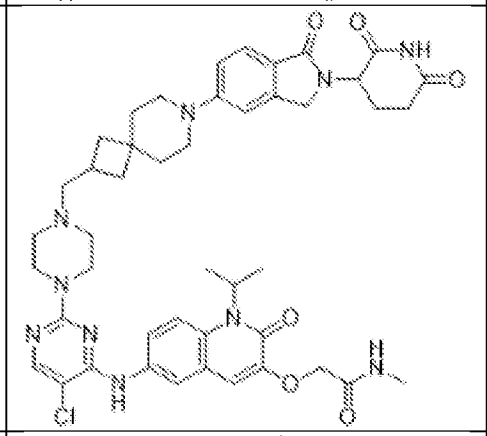
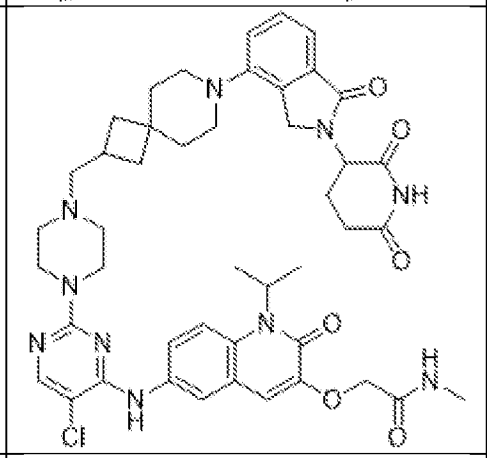
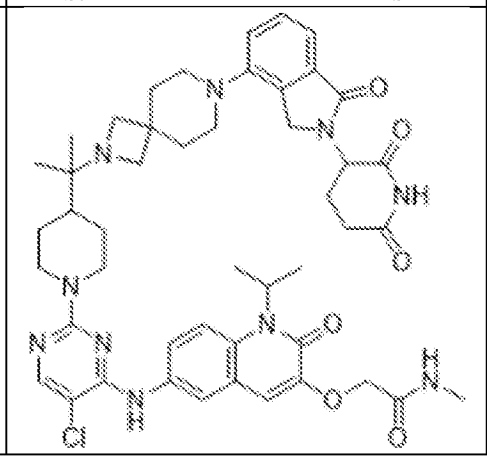
[00997] CellMask глубокий красный AlexaFluor-647: Thermofisher № C10046

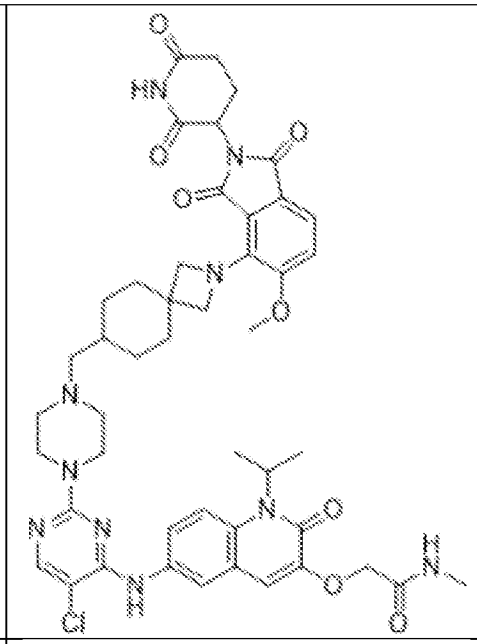
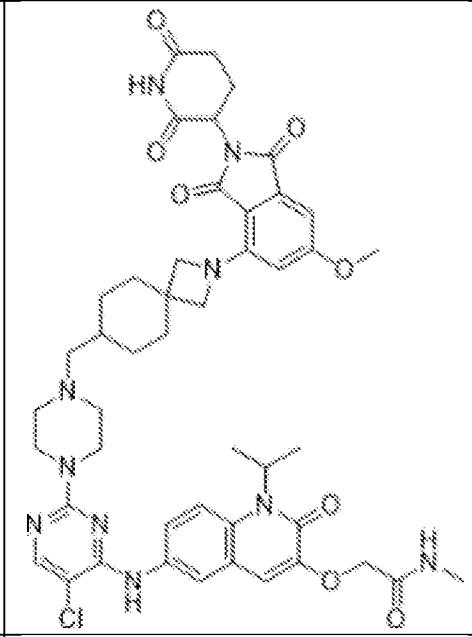
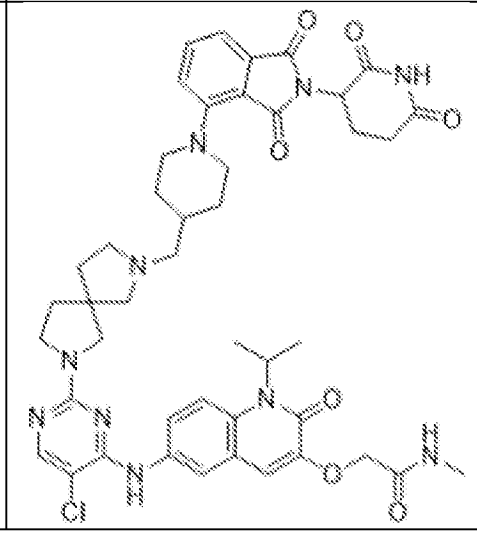
[00998] Промывочный буфер, PBS: 20X PBS, Thermofisher

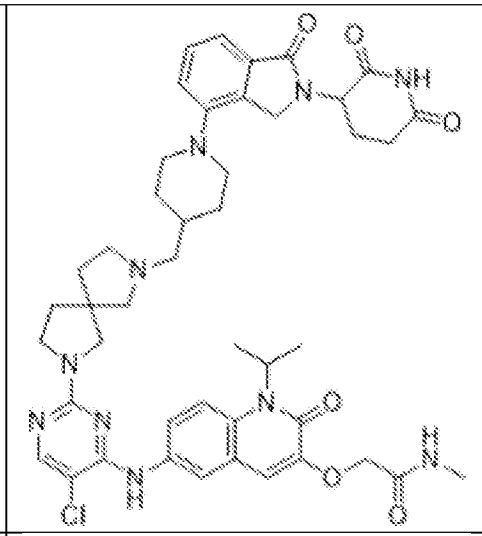
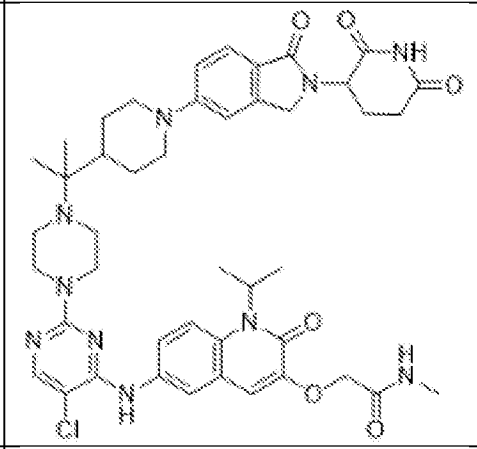
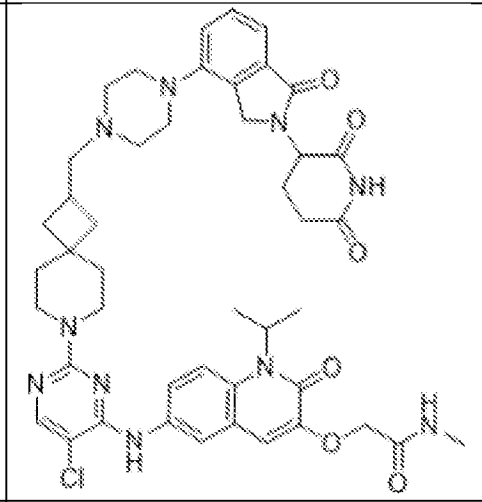
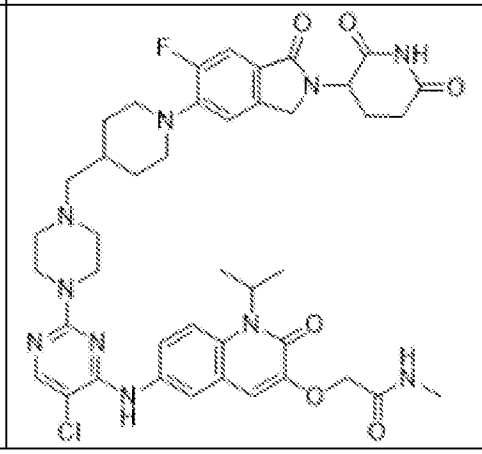
Таблица 1. Иллюстративные бифункциональные соединения по настоящему изобретению

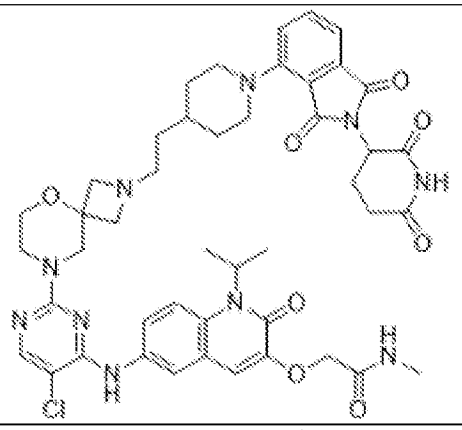
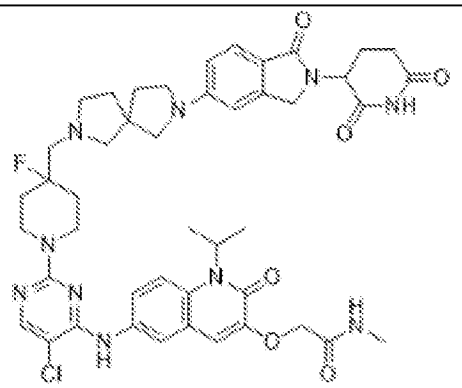
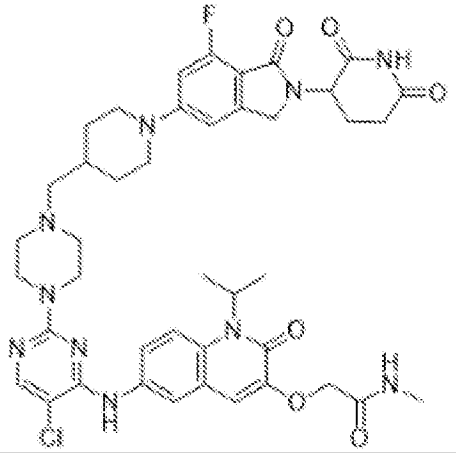
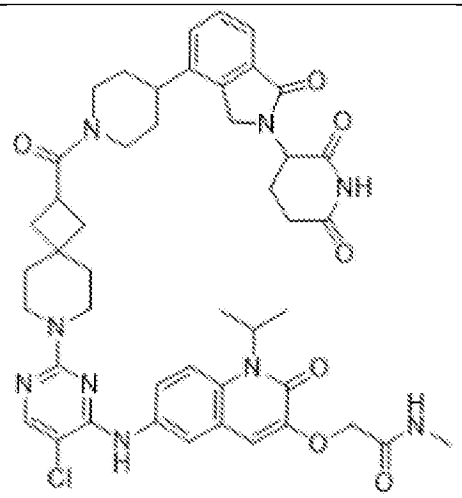
Соединение номер	Структура исходной молекулы	Название по IUPAC
1		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

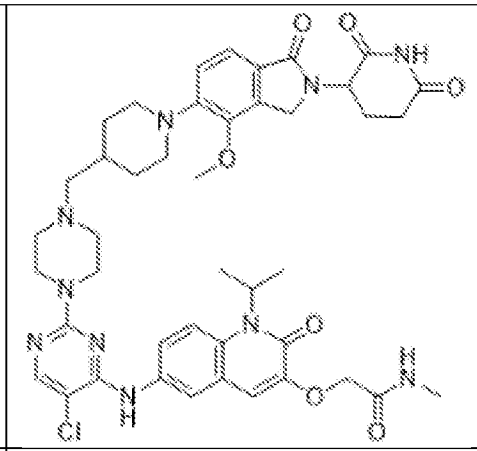
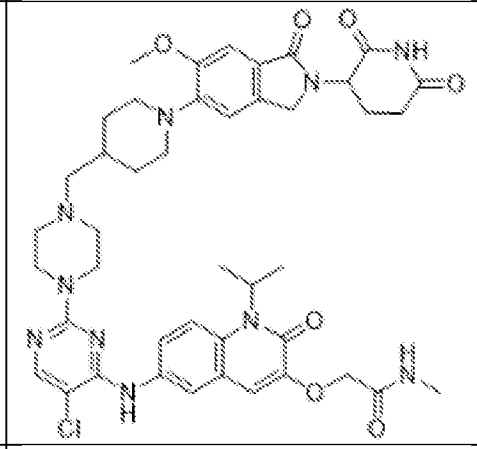
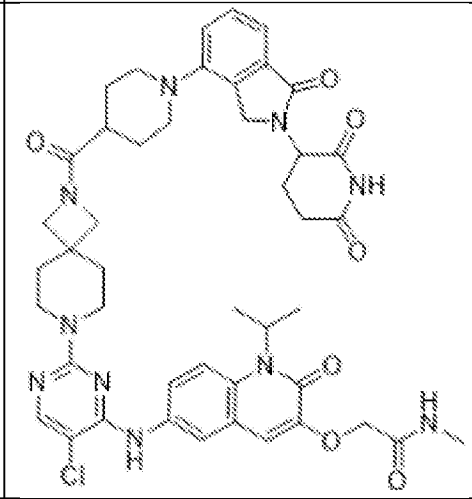
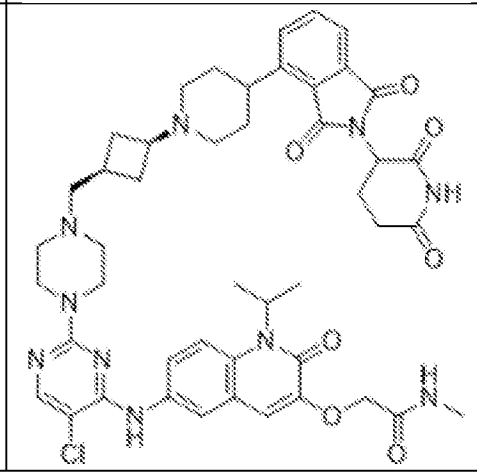
2		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
3		2-{[6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
4		2-{[6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

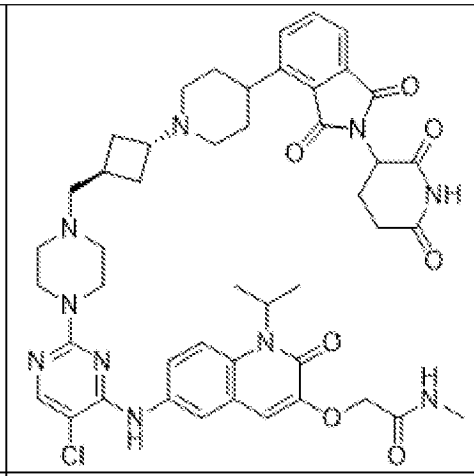
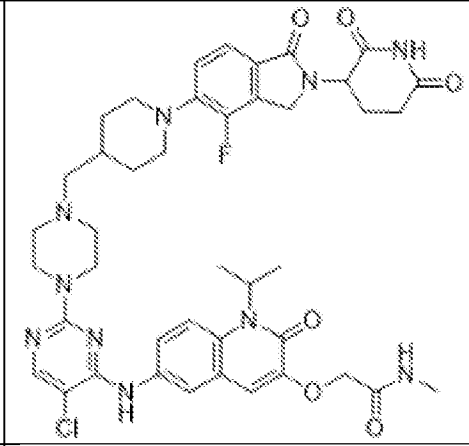
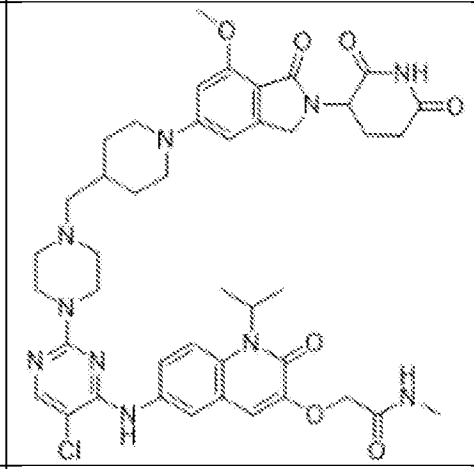
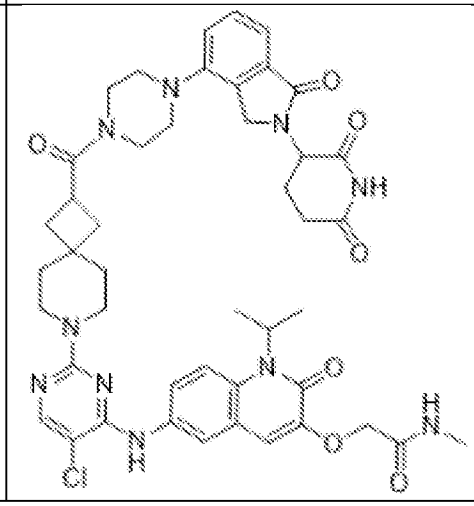
5		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
6		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
7		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
8		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

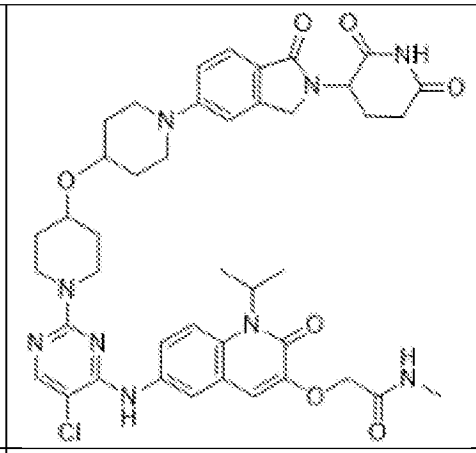
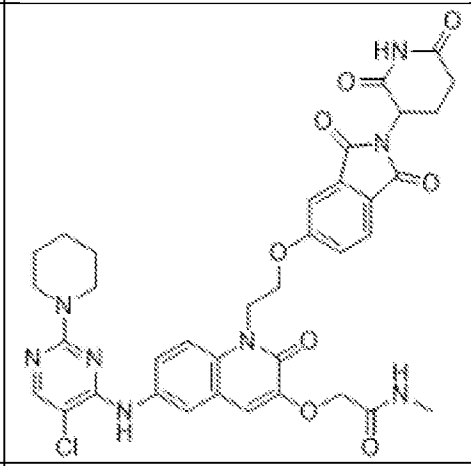
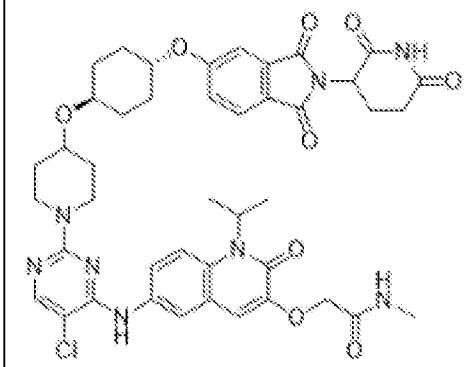
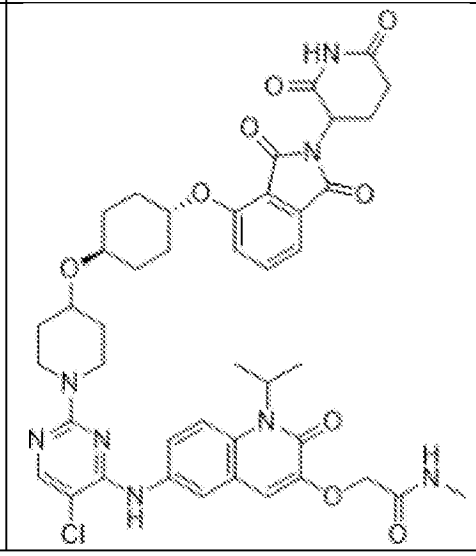
9		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
10		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
11		2-{[6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

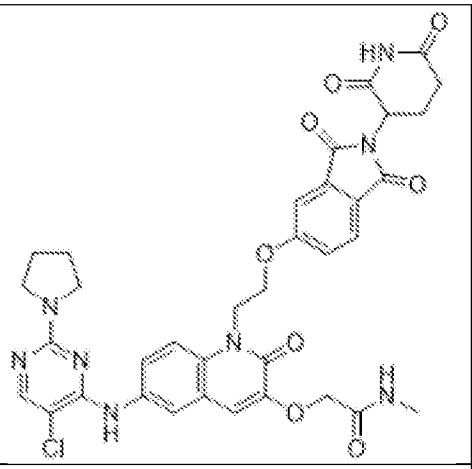
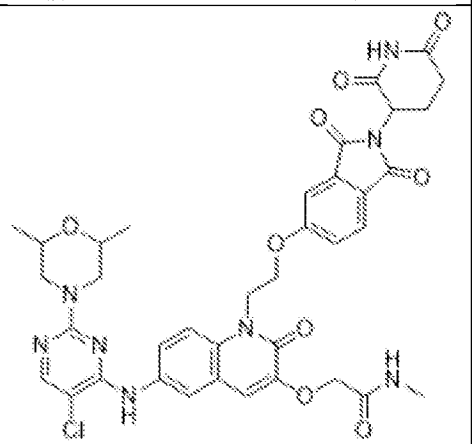
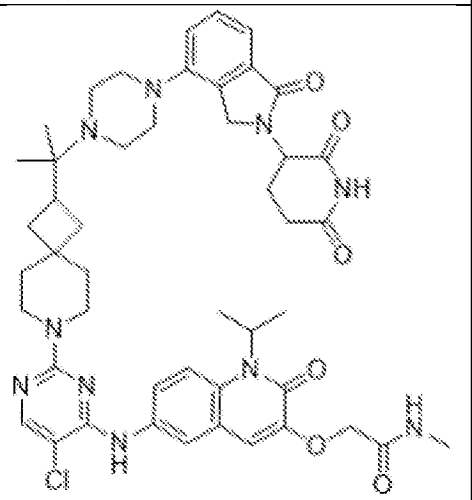
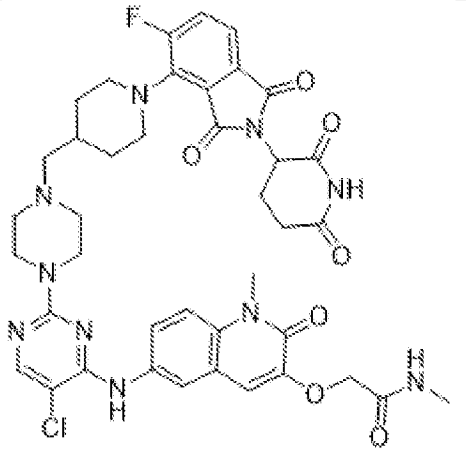
12		2-{[6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
13		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
14		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
15		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

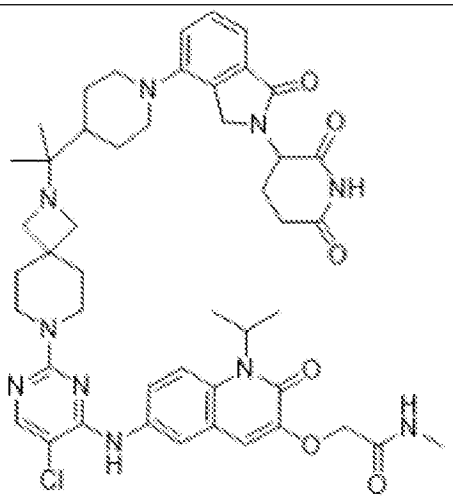
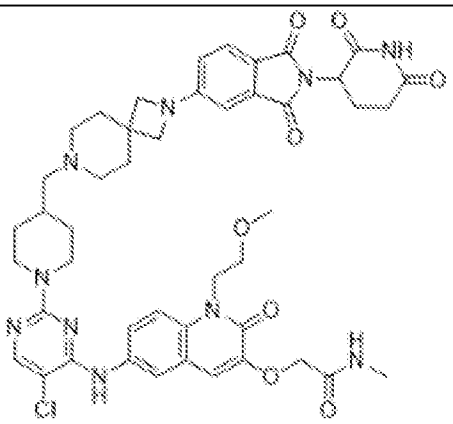
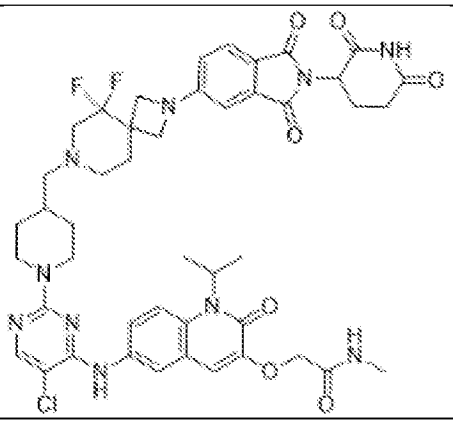
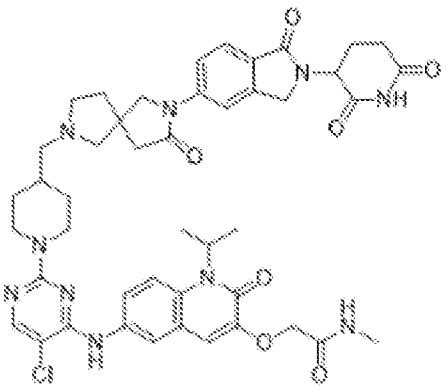
16		
17		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
18		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
19		2-[(6-{[5-Хлор-2-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-карбонил}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

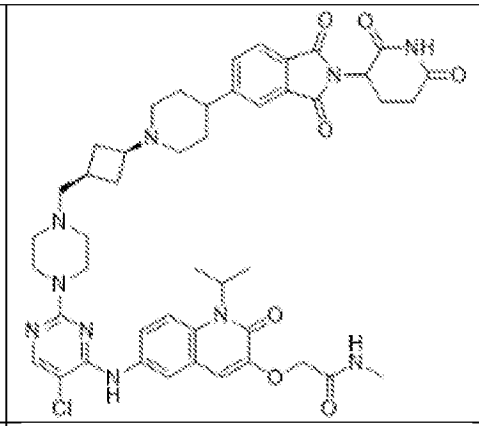
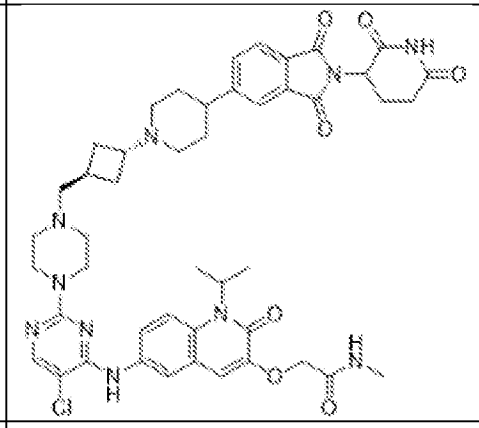
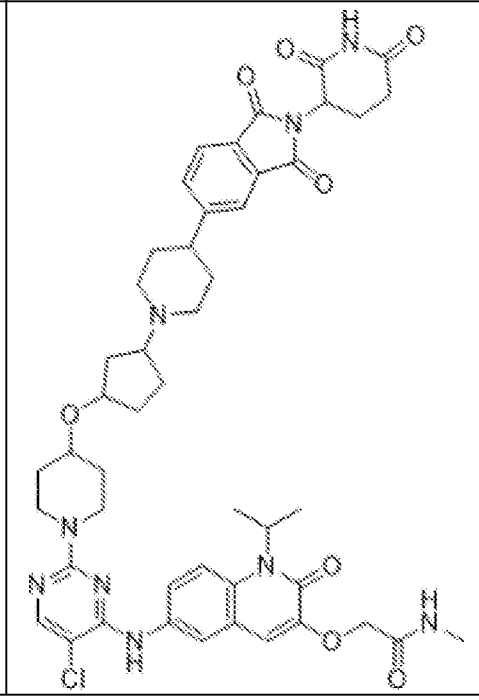
20		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
21		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
22		2-[(6-{[5-Хлор-2-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-карбонил}-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
23		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

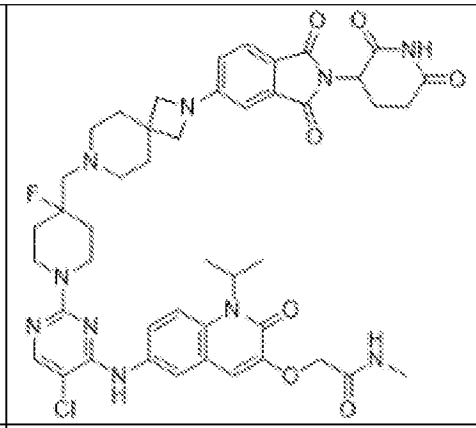
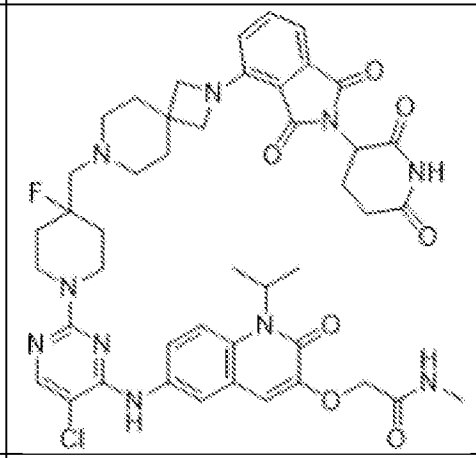
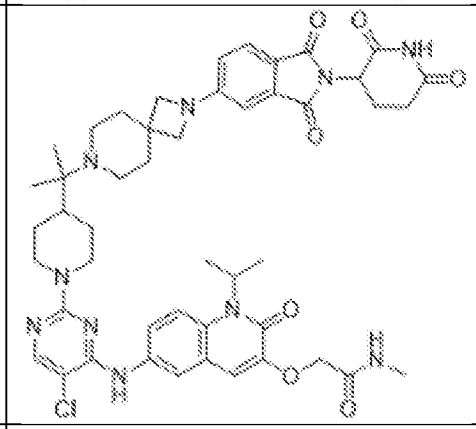
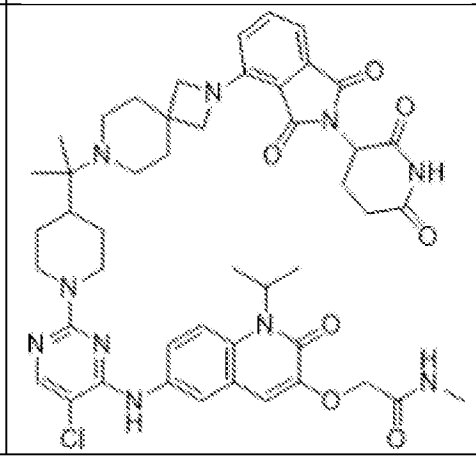
24		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
25		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
26		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
27		2-[(6-{[5-Хлор-2-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-карбонил}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

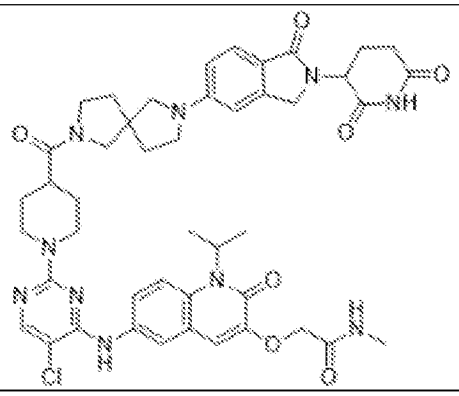
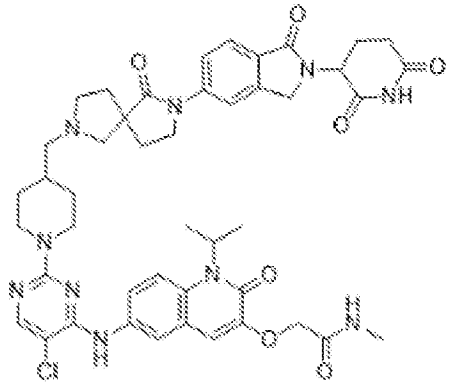
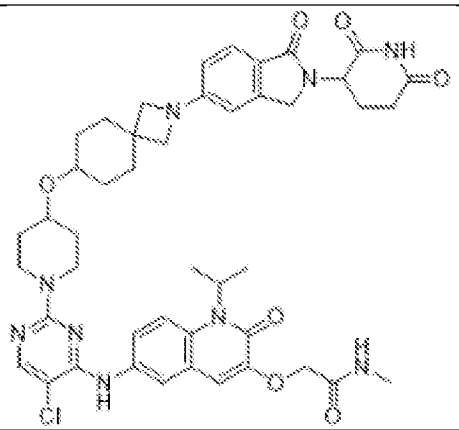
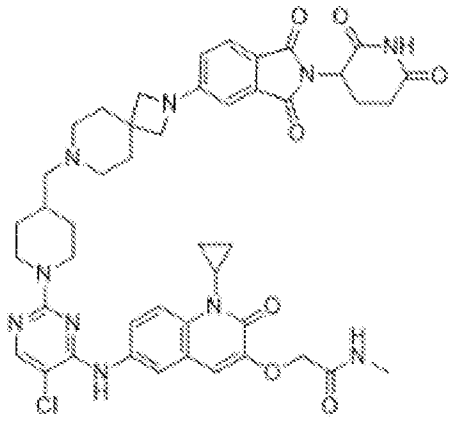
28		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
29		2-[(6-{[5-Хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
30		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
31		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

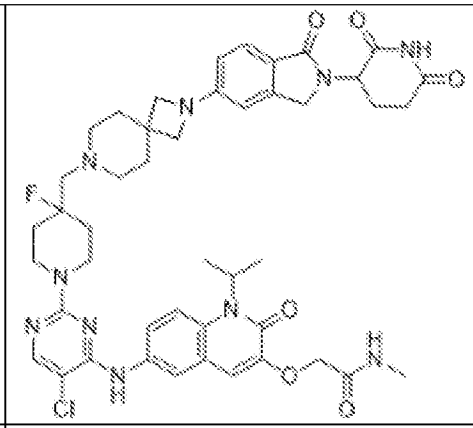
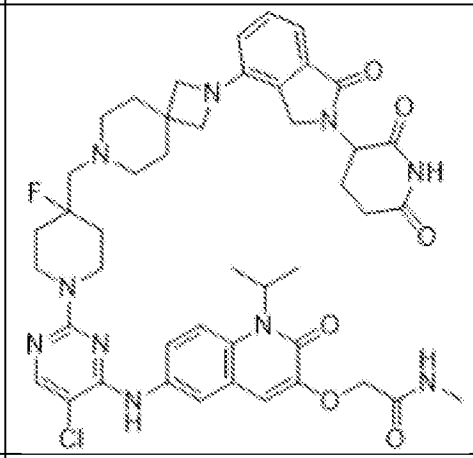
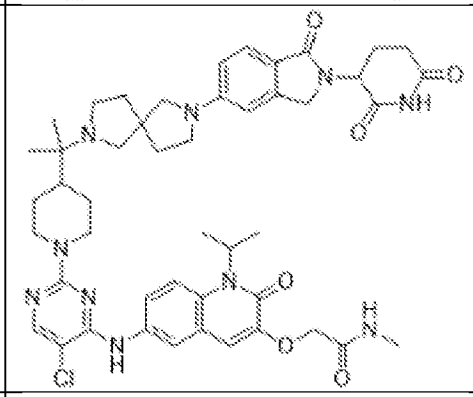
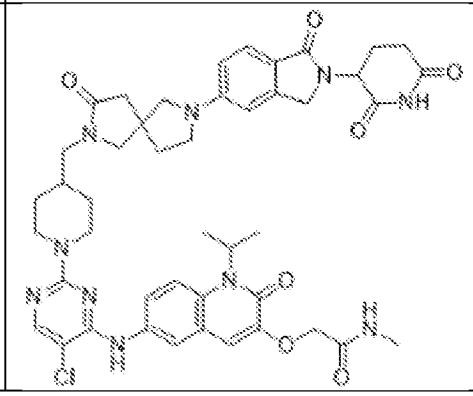
32		2-[(6-{[5-Хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
33		2-[(6-{[5-Хлор-2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
34		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
35		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

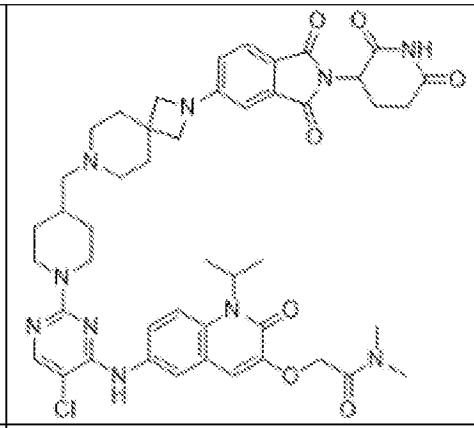
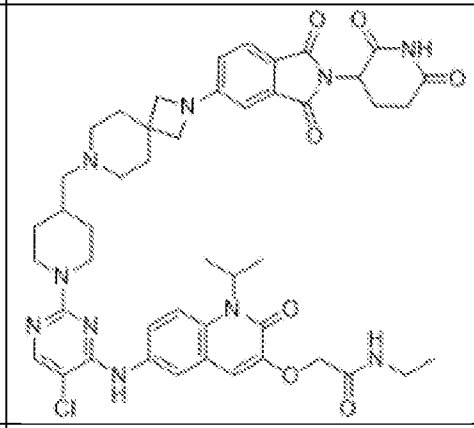
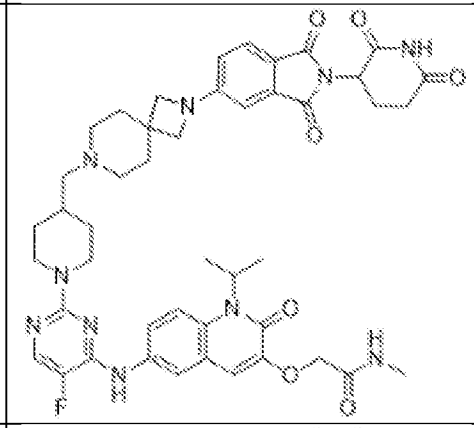
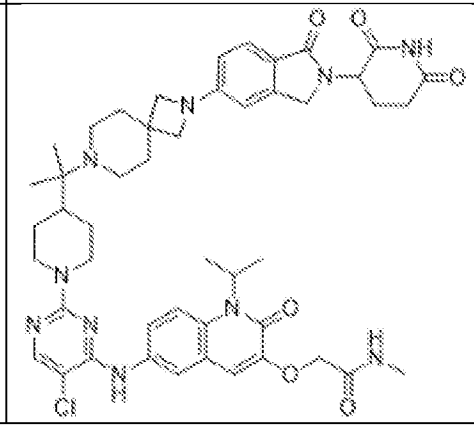
36		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
37		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
38		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
39		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-8-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

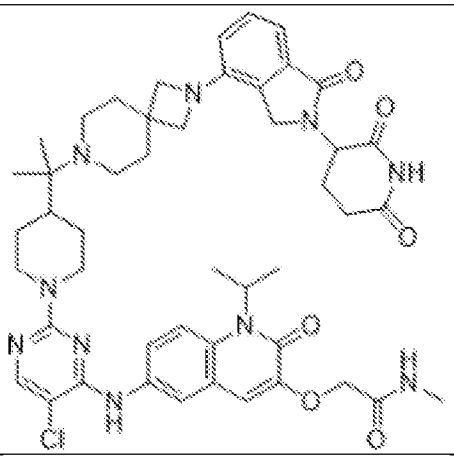
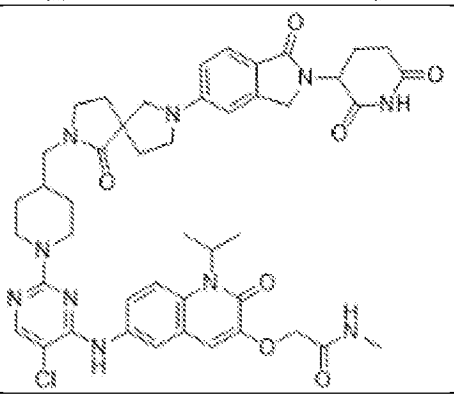
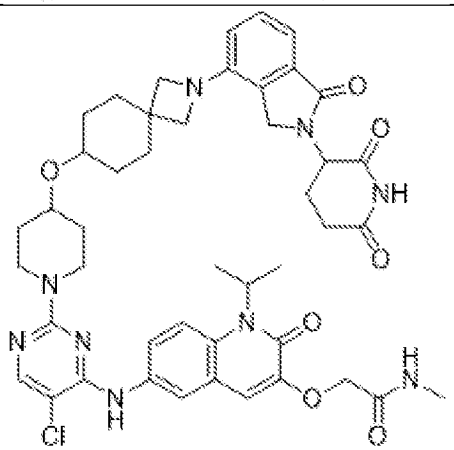
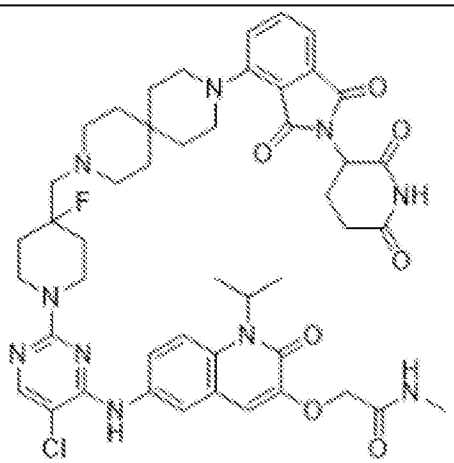
40		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
41		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
42		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклопентил)окси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

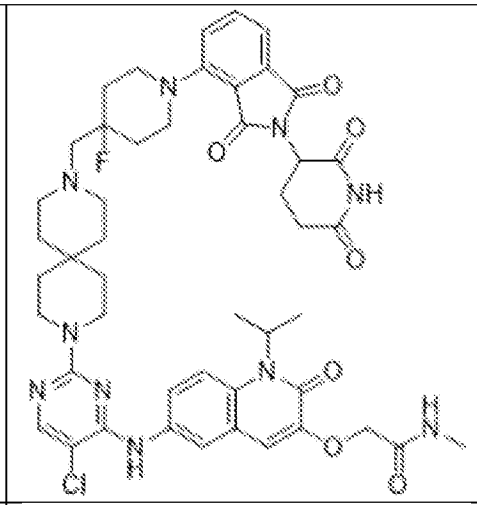
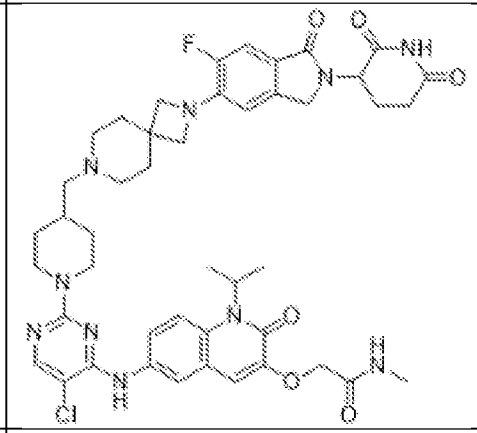
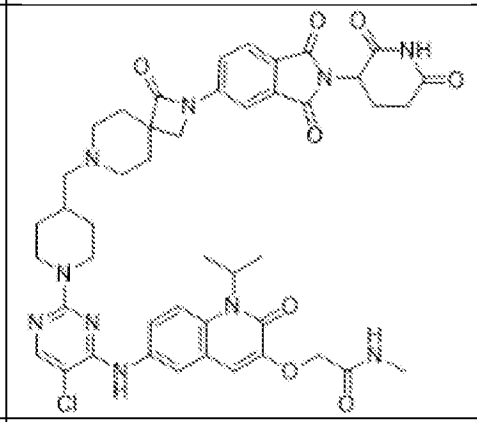
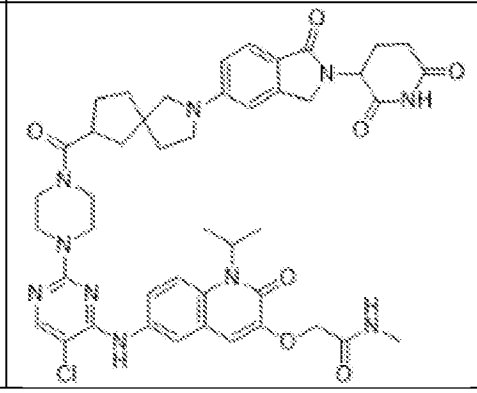
43		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
44		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
45		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
46		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

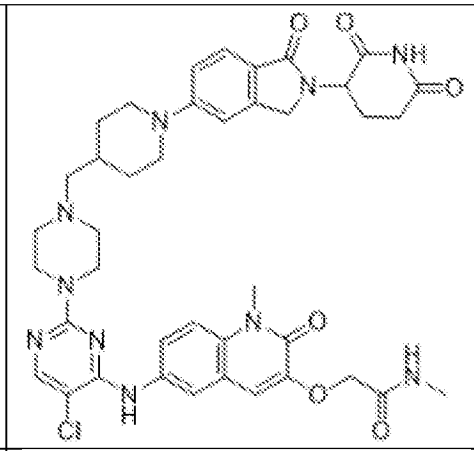
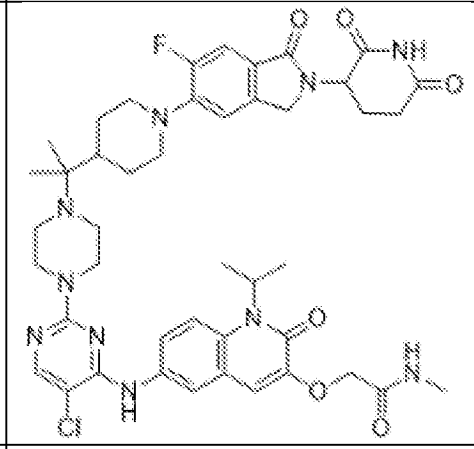
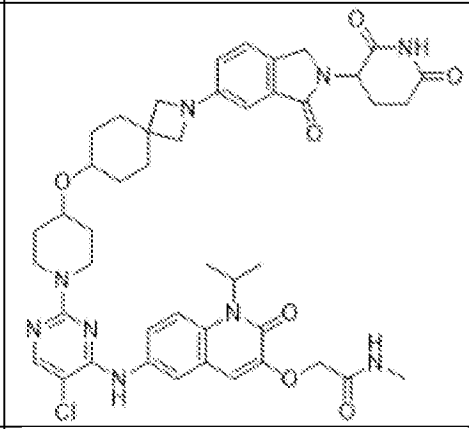
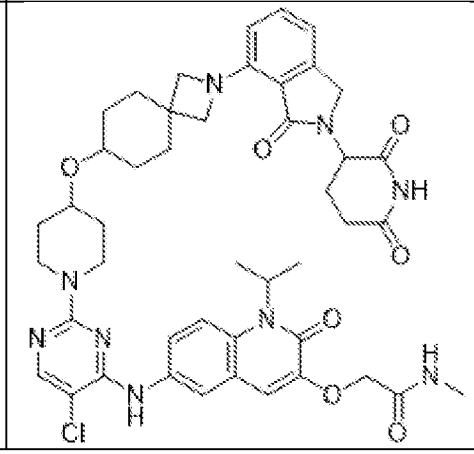
47		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
48		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
49		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
50		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

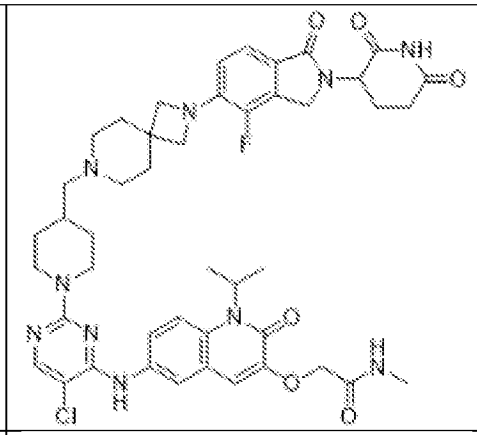
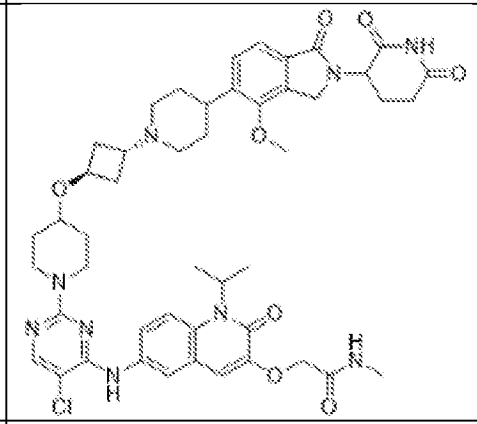
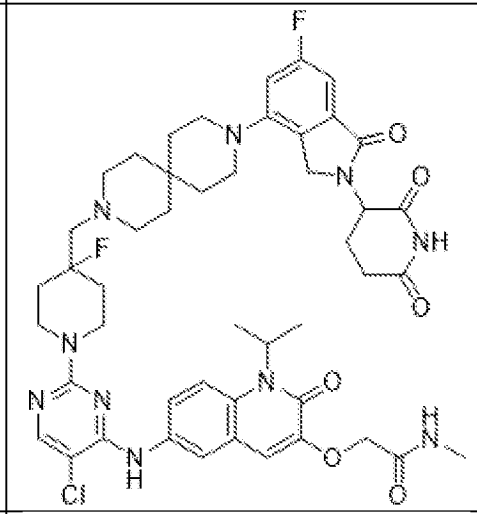
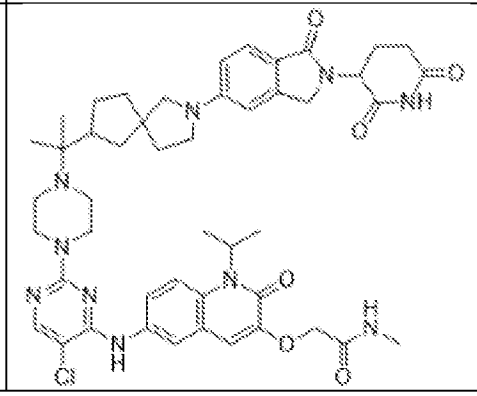
51		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
52		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
53		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
54		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

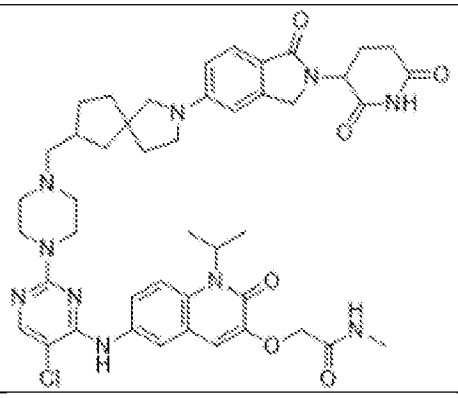
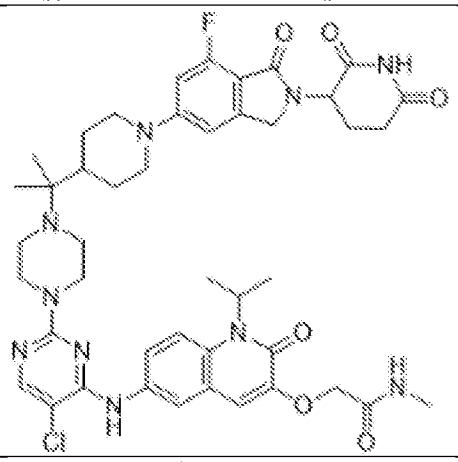
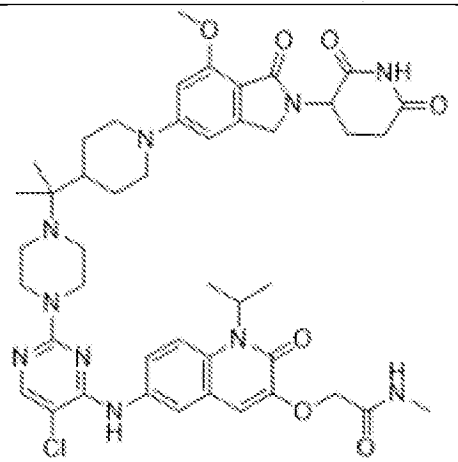
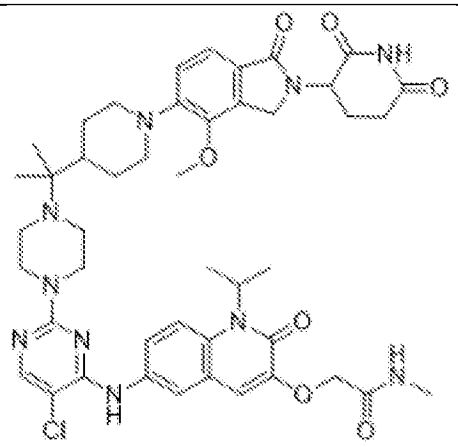
55		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N, N-диметилацетамид
56		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-этилацетамид
57		2-{[6-({2-[4-({2-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]-5-фторпиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
58		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

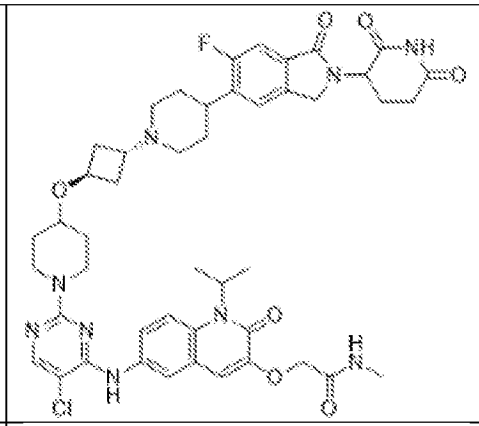
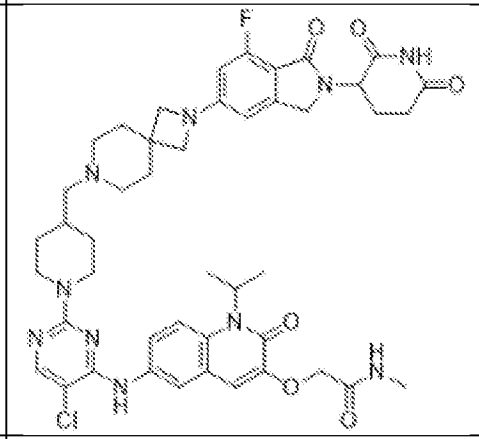
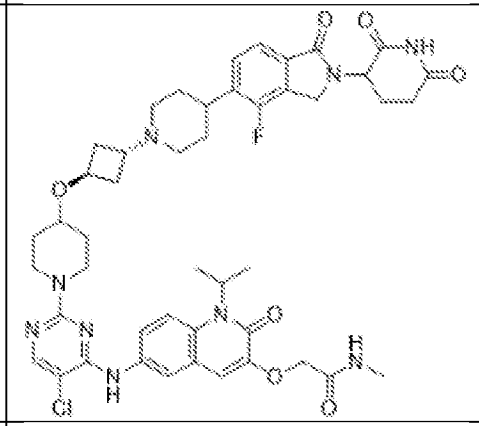
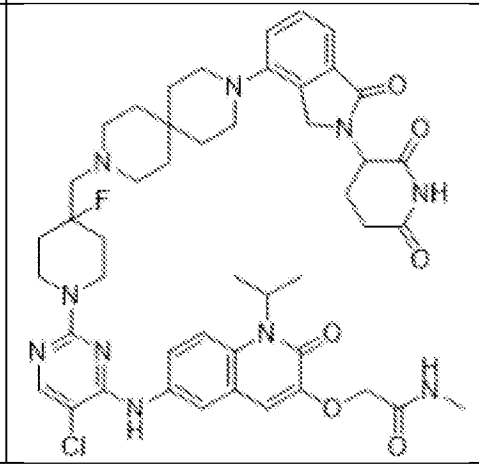
59		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
60		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
61		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
62		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

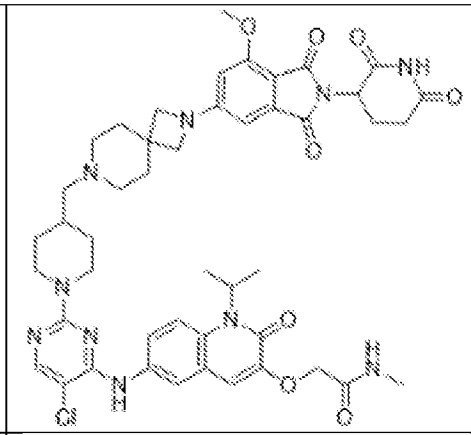
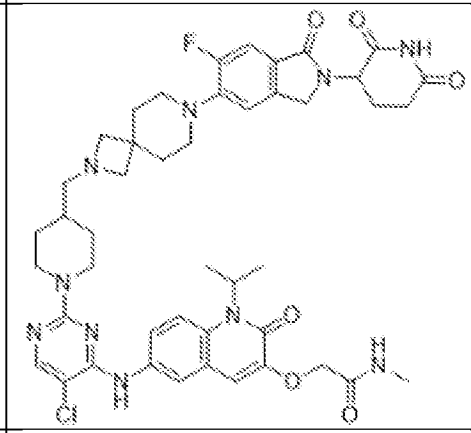
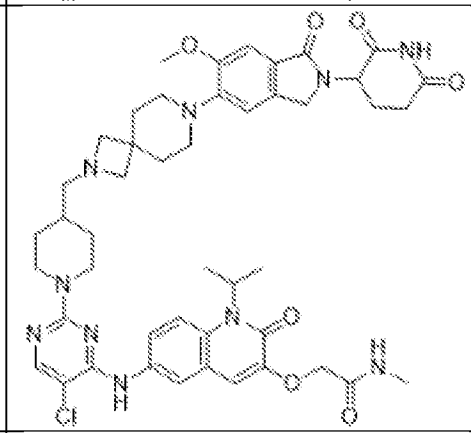
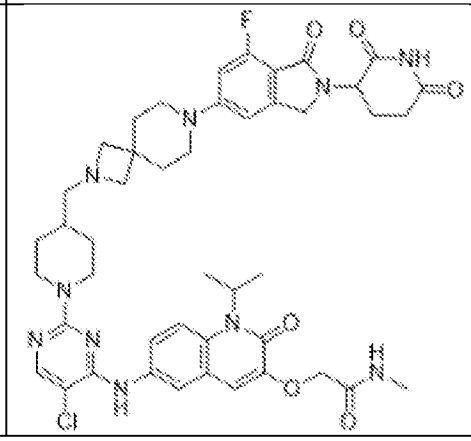
63		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
64		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
65		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
66		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[4.4]нонан-7-карбонил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

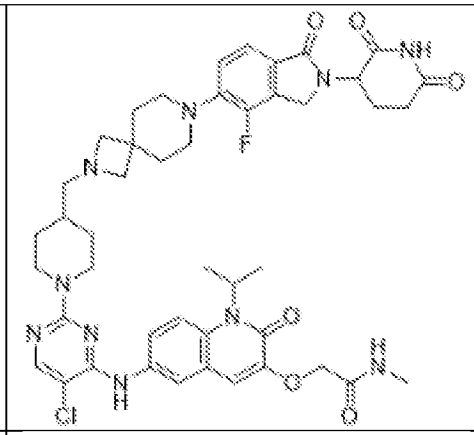
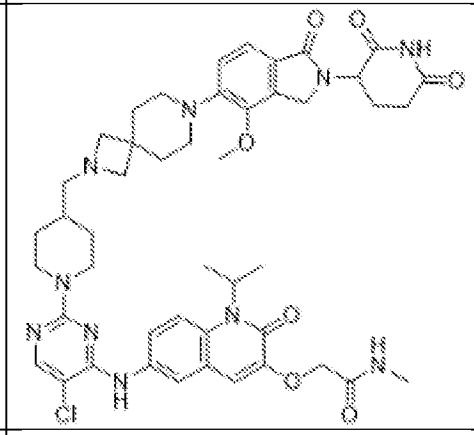
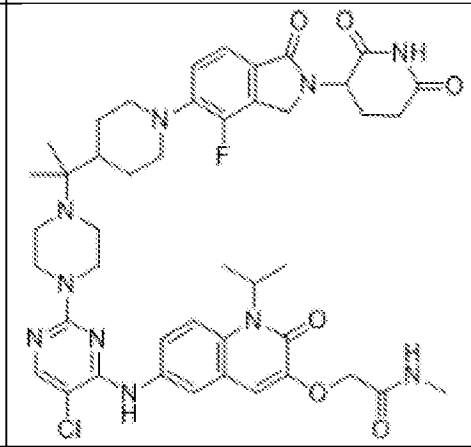
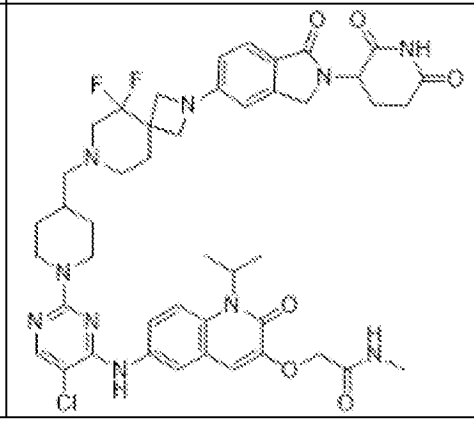
67		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
68		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
69		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
70		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

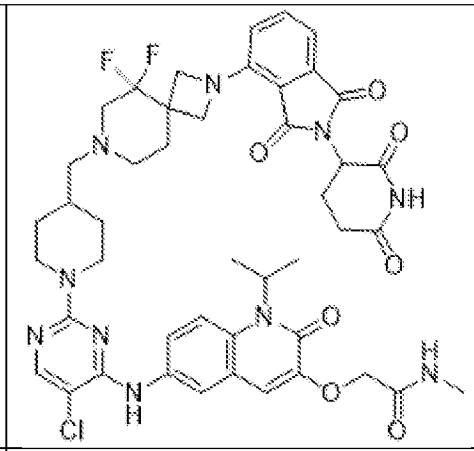
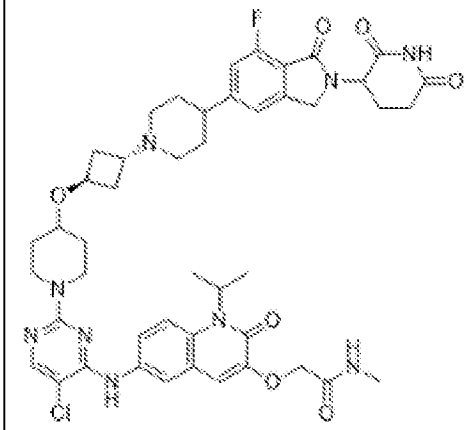
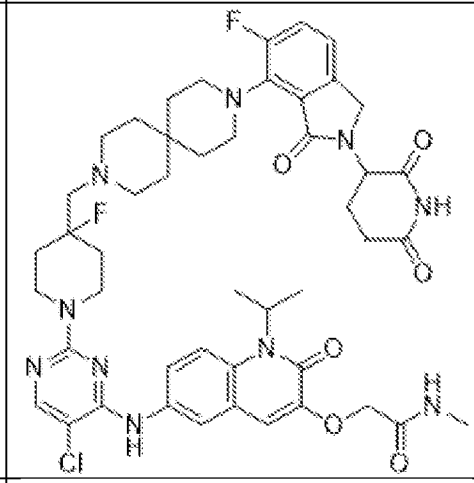
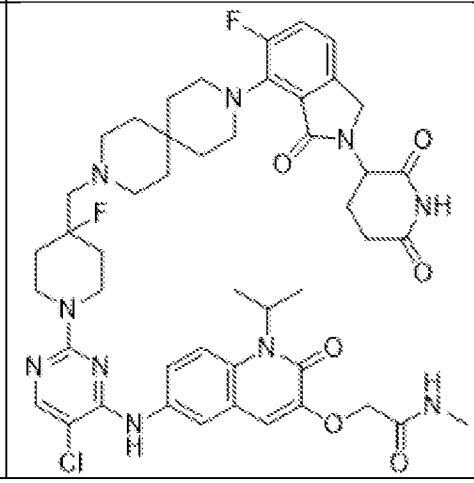
71		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
72		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
73		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
74		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

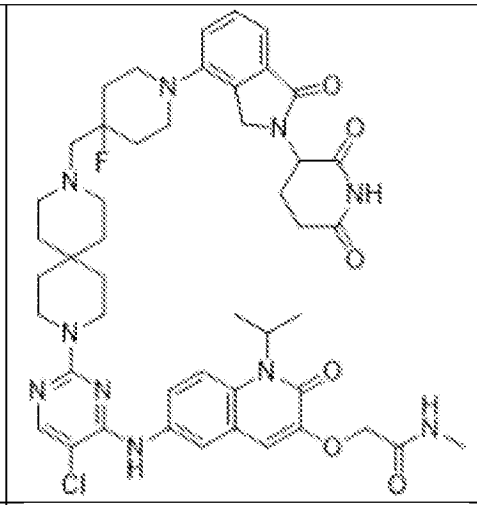
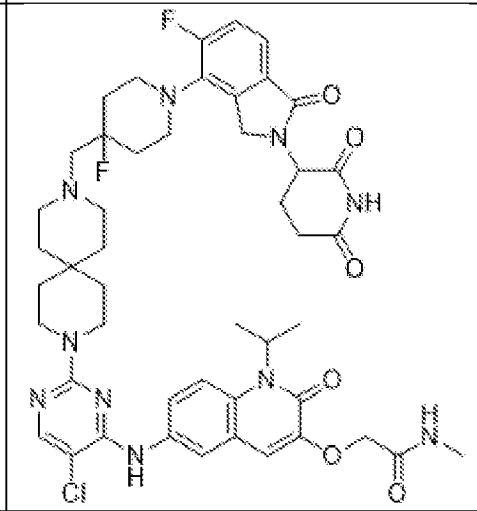
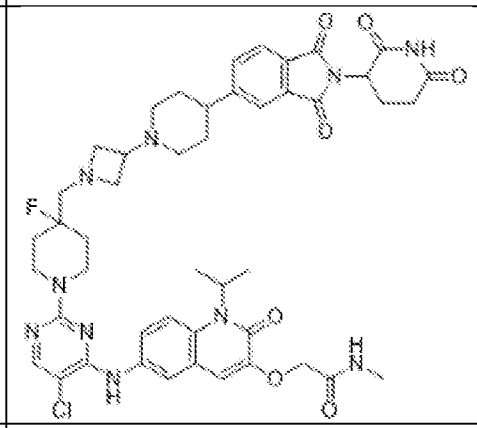
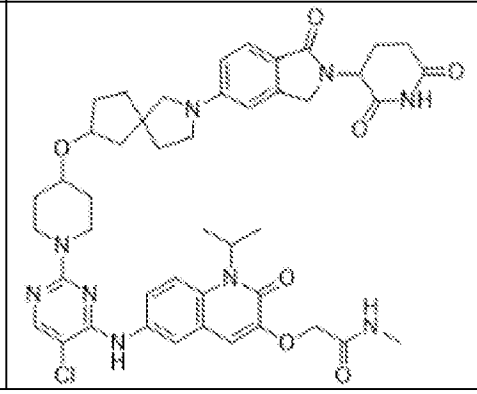
75		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
76		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
77		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
78		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

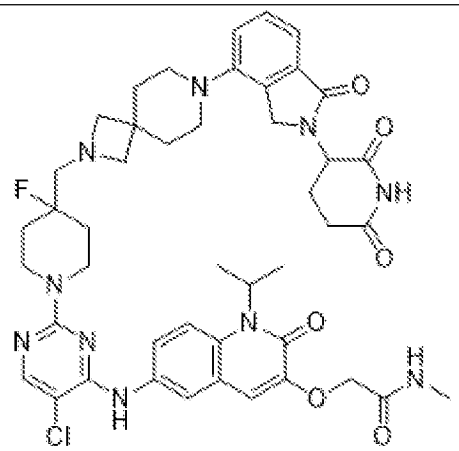
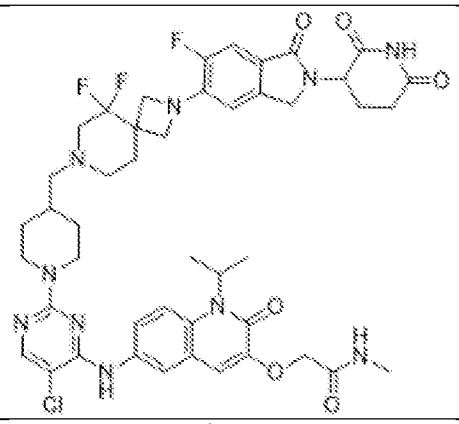
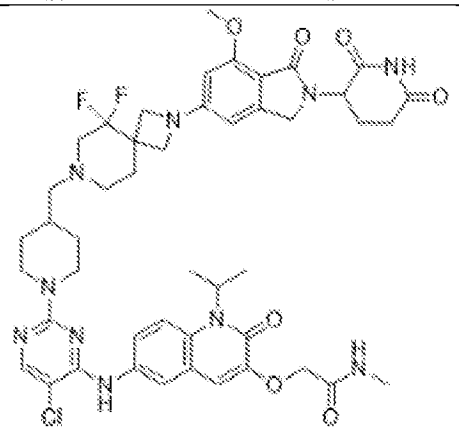
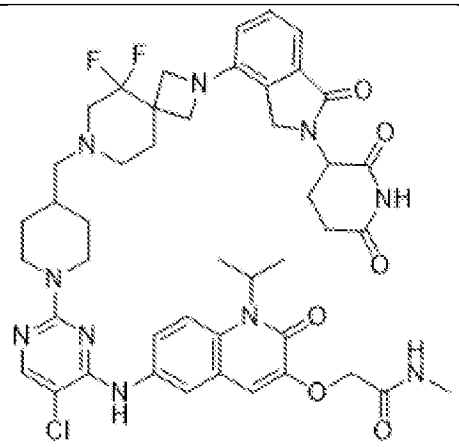
79		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
80		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
81		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
82		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

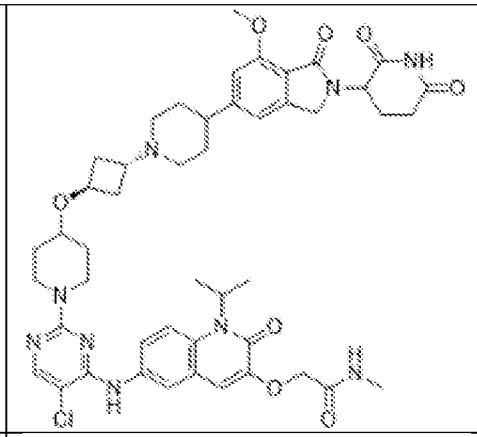
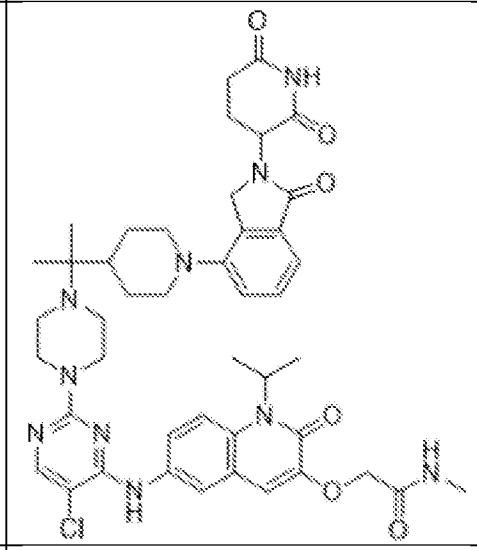
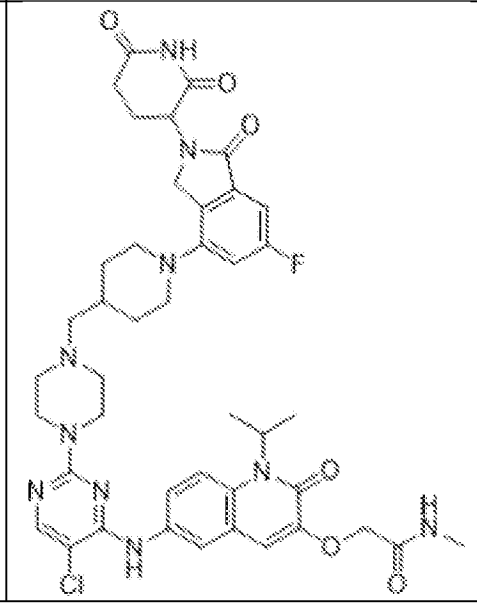
83		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
84		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
85		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
86		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

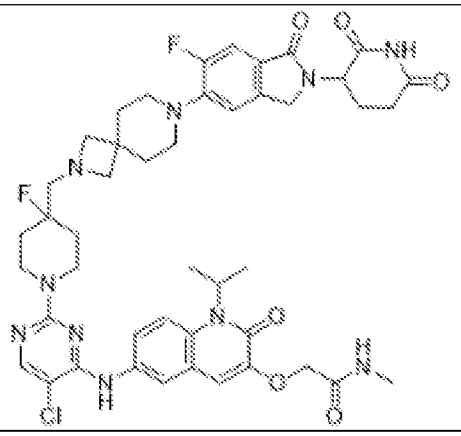
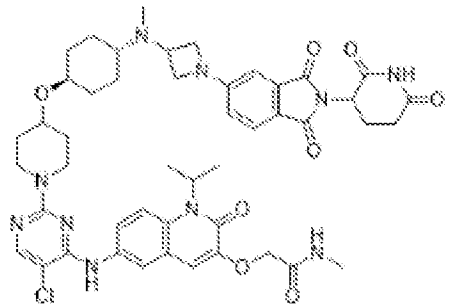
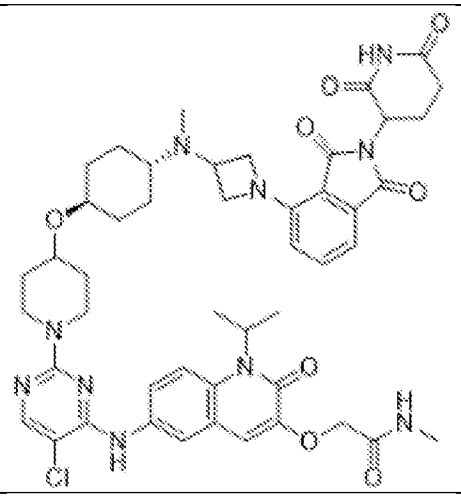
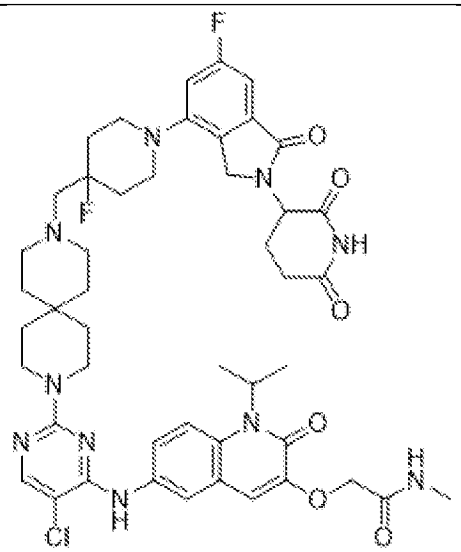
87		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
88		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
89		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
90		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

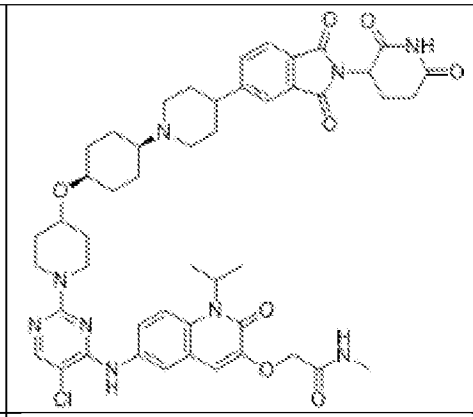
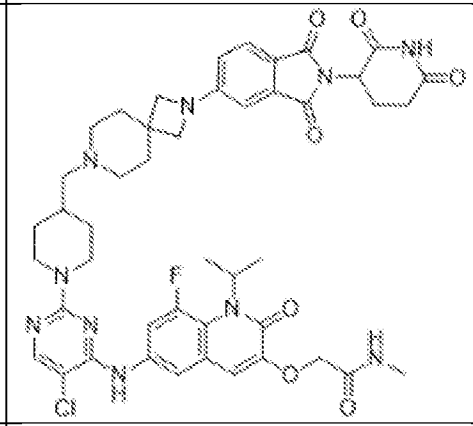
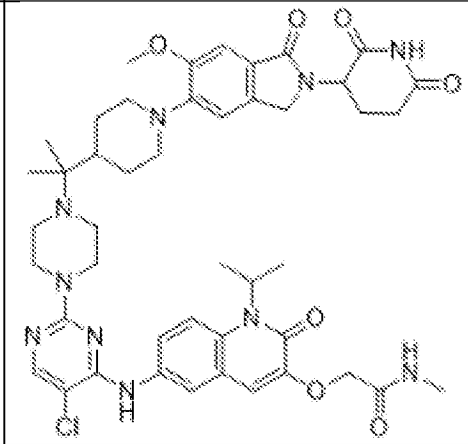
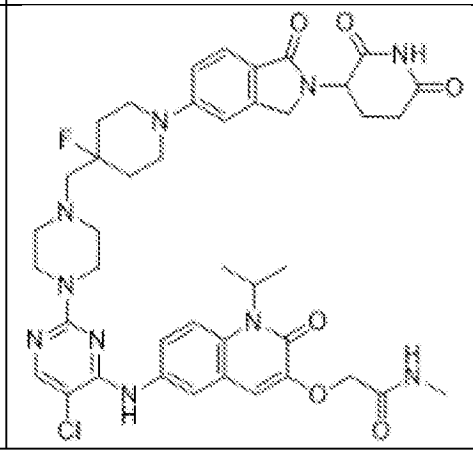
91		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
92		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
93		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
94		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

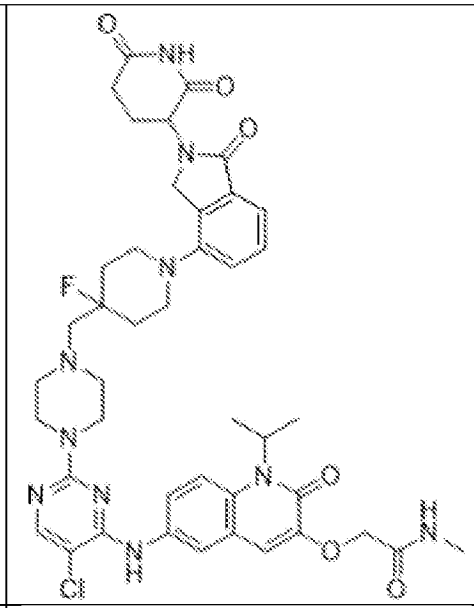
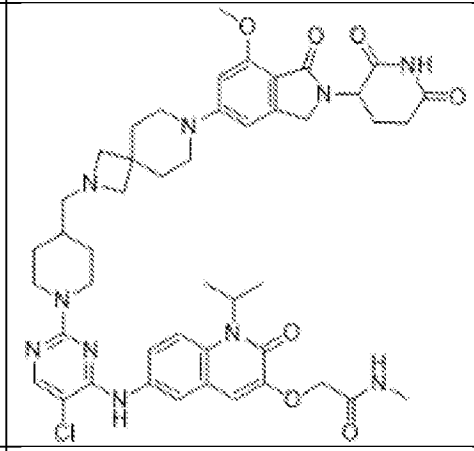
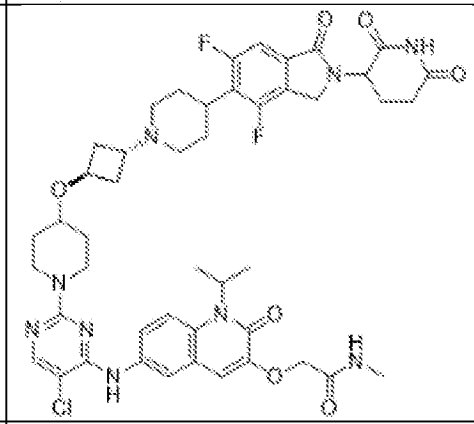
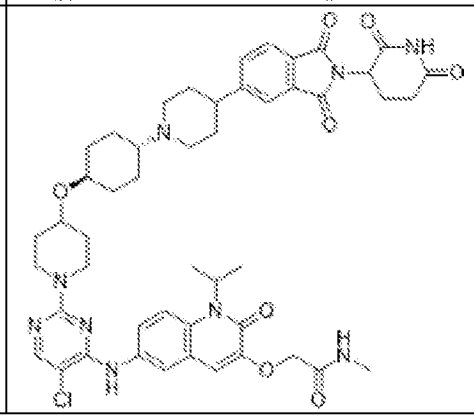
95		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
96		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
97		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]-4-фторпиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
98		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[4.4]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

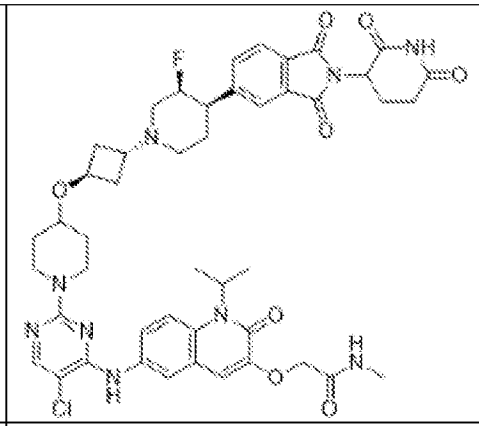
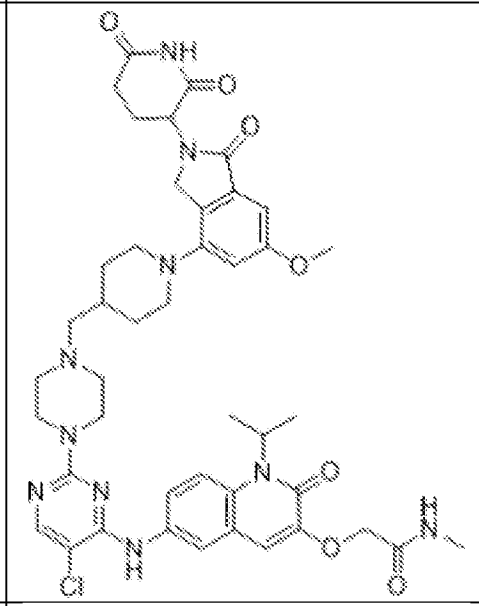
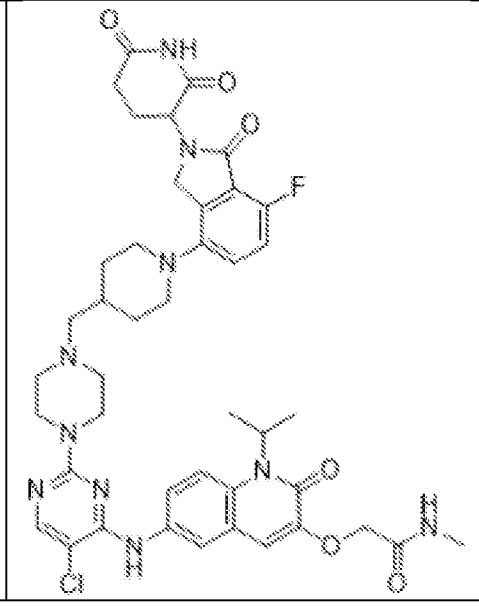
99		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
100		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
101		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
102		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

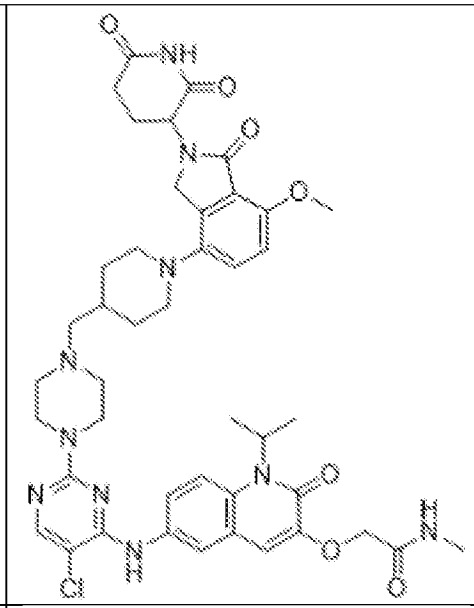
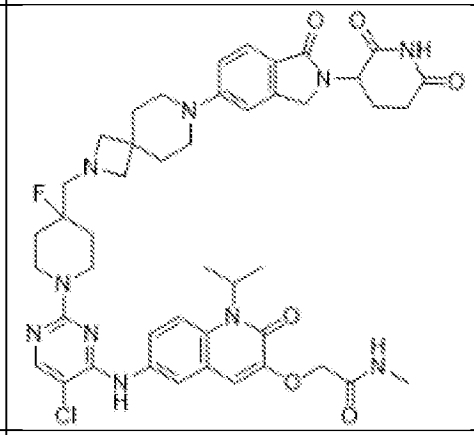
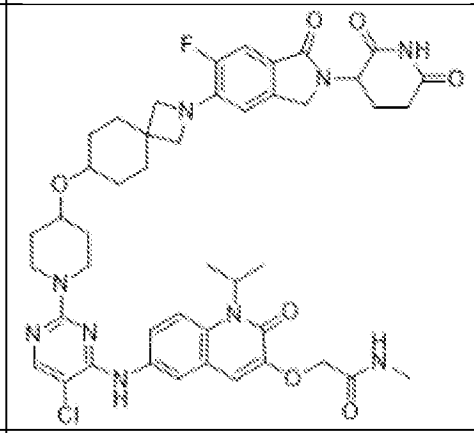
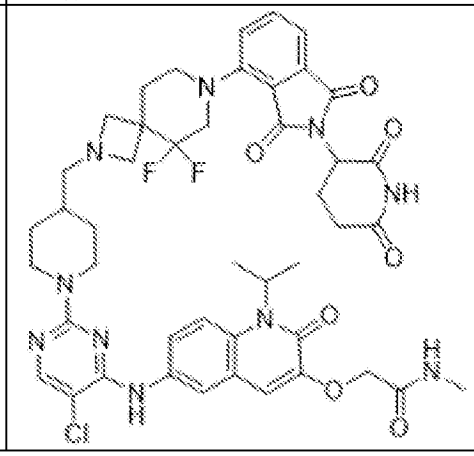
103		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
104		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
105		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

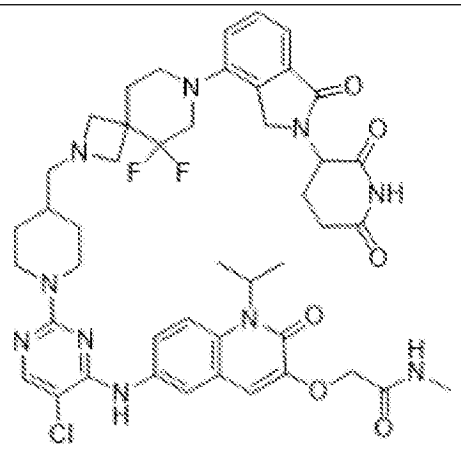
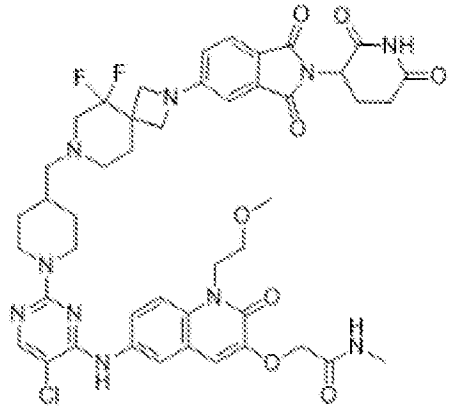
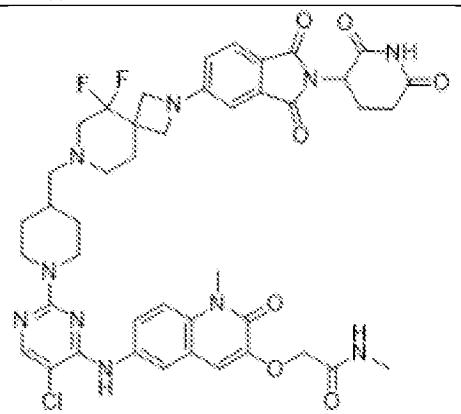
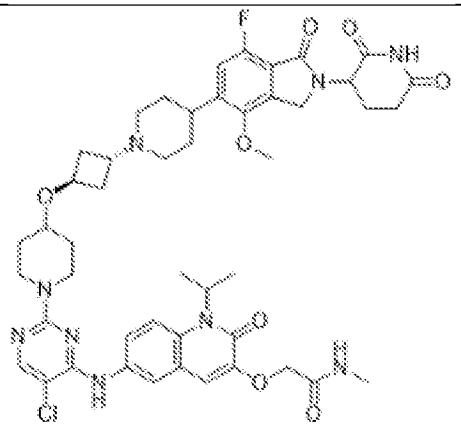
106		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
107		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]азетидин-3-ил}(метил)амино)циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
108		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]азетидин-3-ил}(метил)амино)циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
109		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

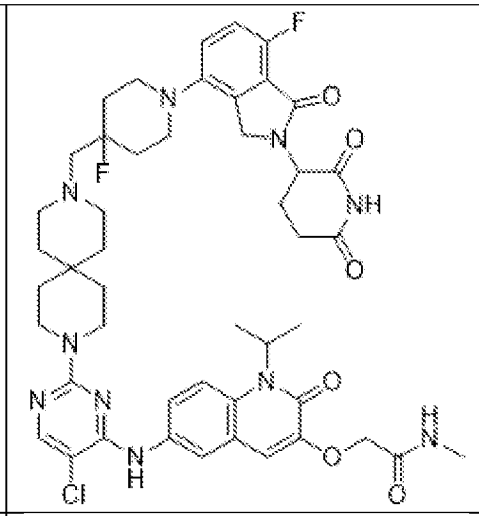
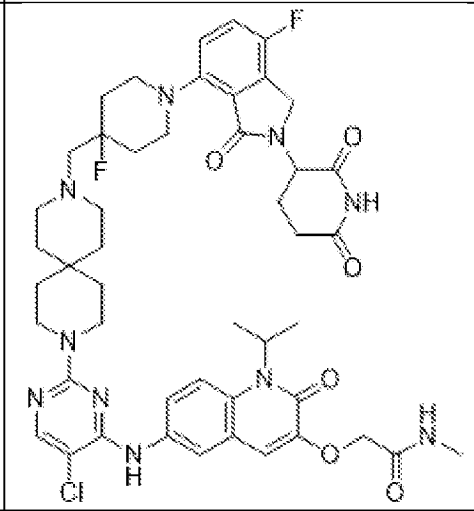
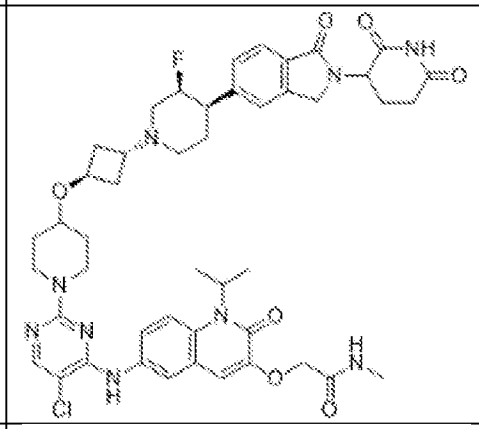
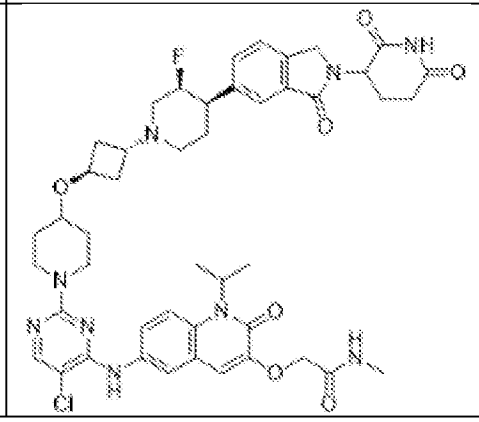
110		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1s,4s)-4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
111		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-8-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
112		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
113		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

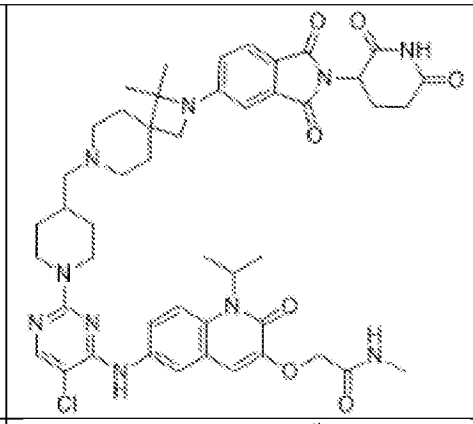
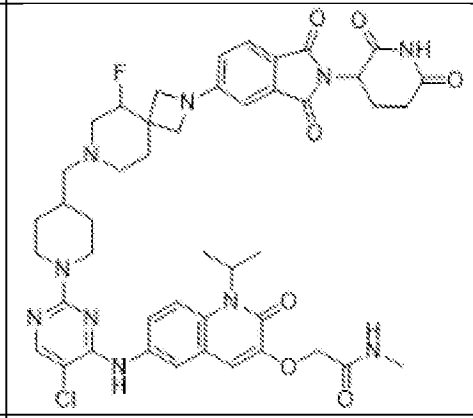
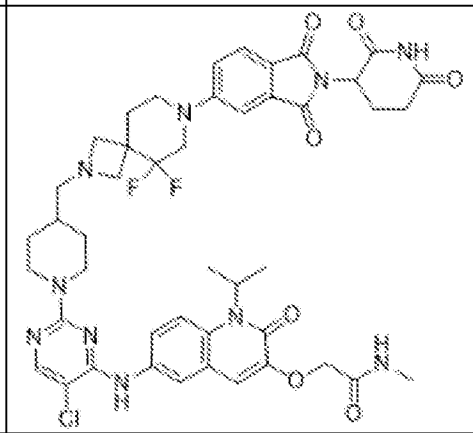
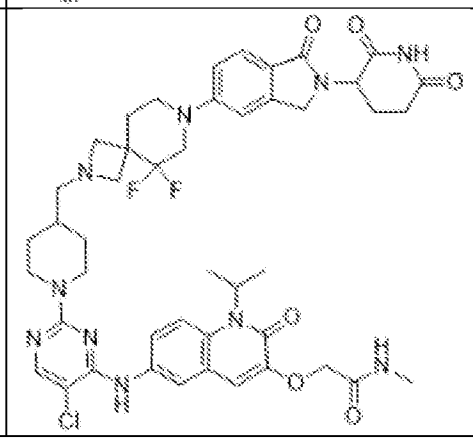
114		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
115		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
116		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
117		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклогексил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

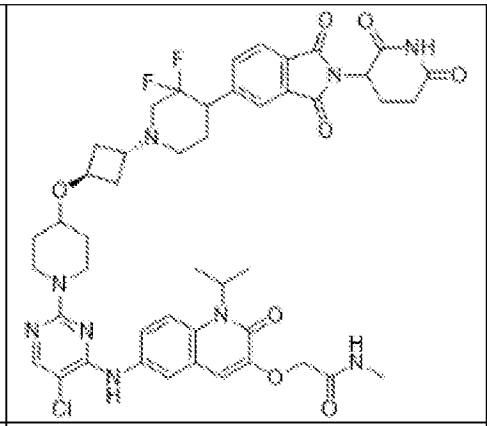
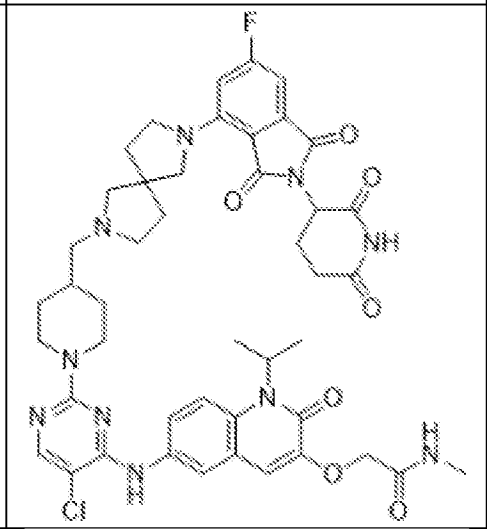
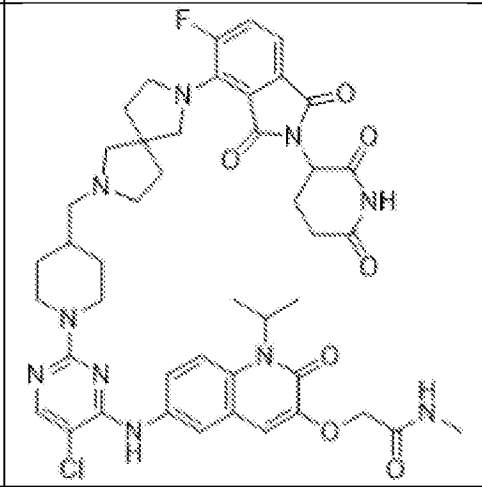
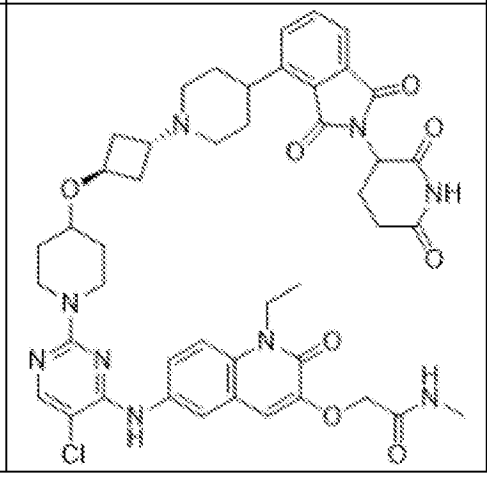
118		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
119		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
120		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

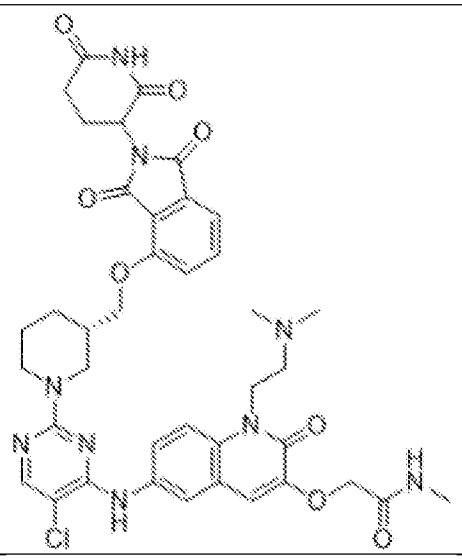
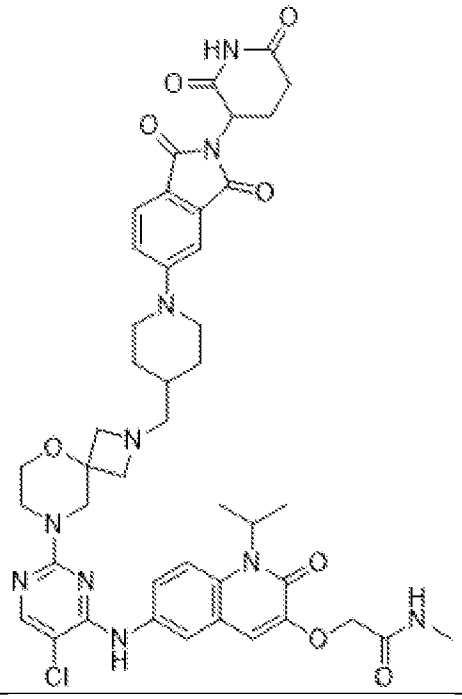
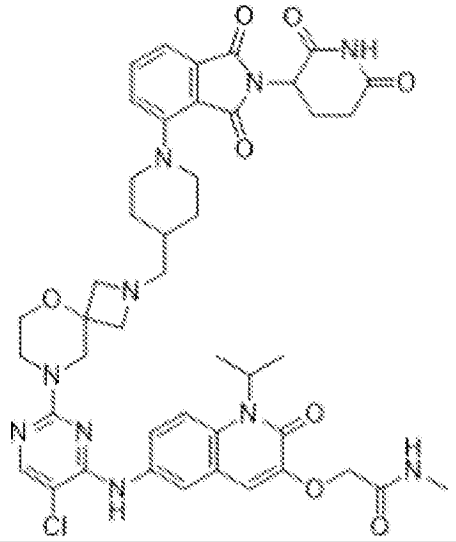
121		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
122		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
123		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
124		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

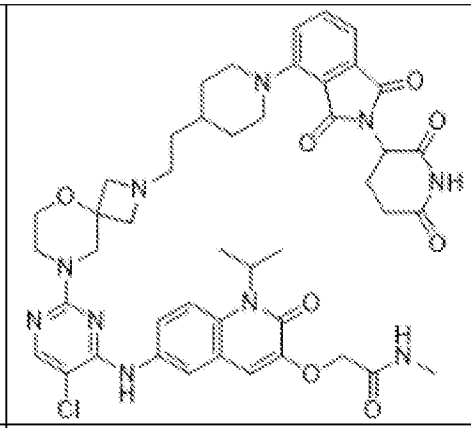
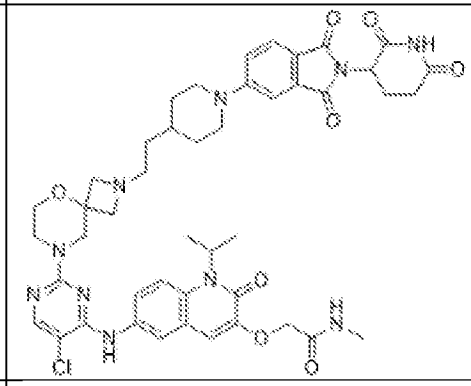
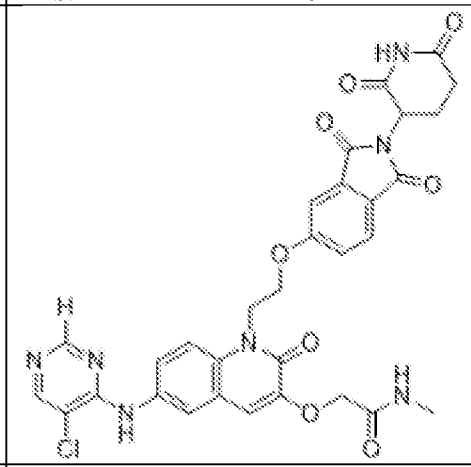
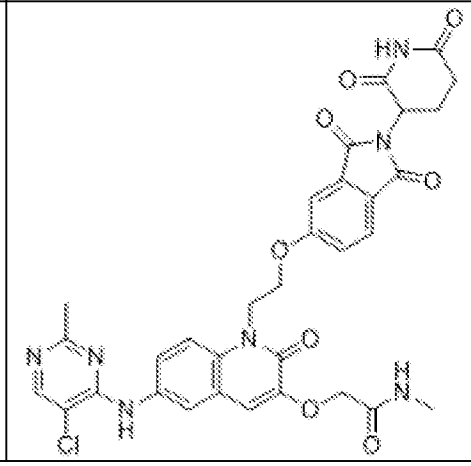
125		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
126		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
127		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
128		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

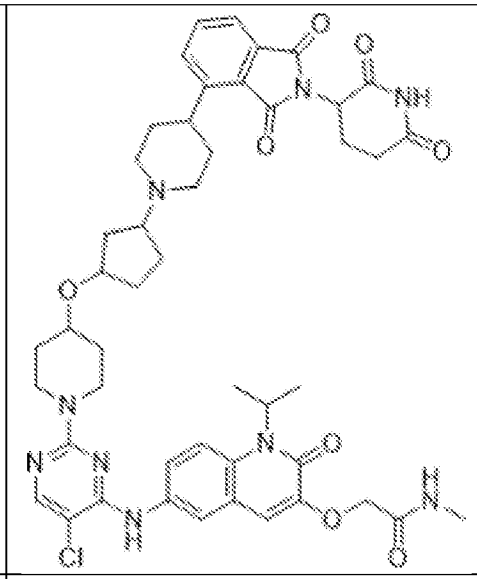
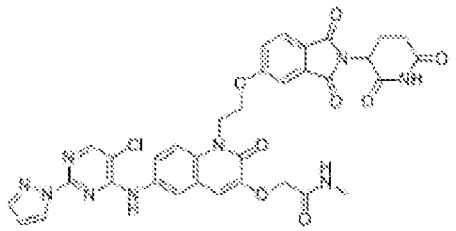
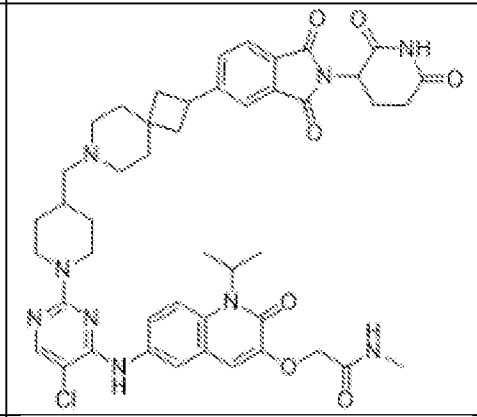
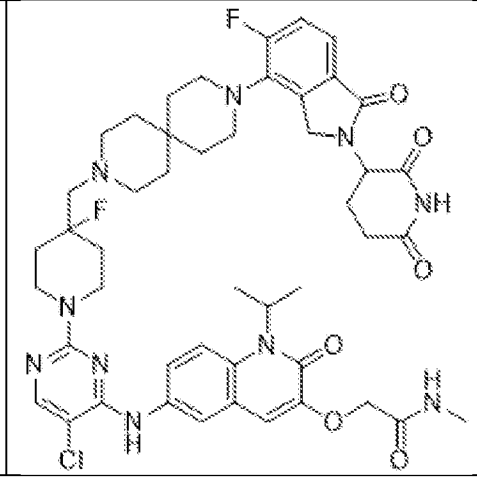
129		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
130		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
131		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
132		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

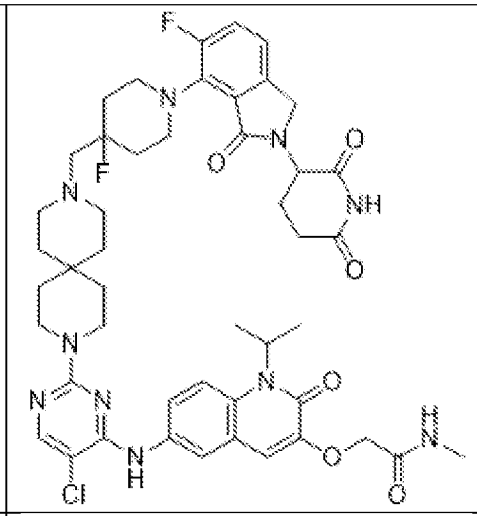
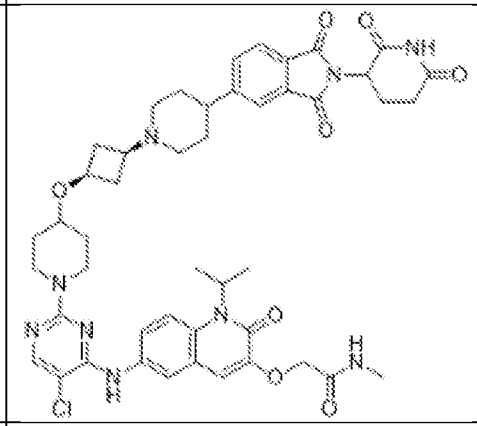
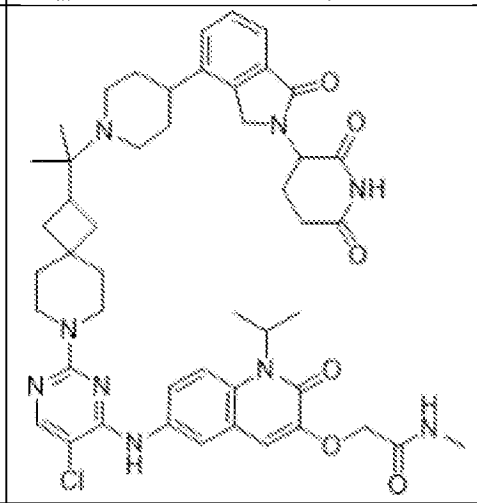
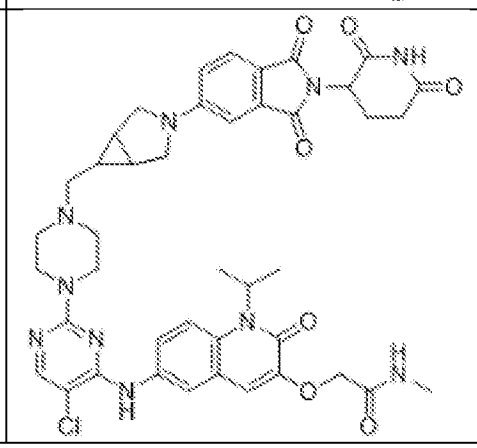
133		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
134		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5-фтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
135		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
136		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

137		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
138		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
139		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
140		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

141		2-{[6-({5-Хлор-2-[(3S)-3-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[2-(диметиламино)этил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
142		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
143		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

144		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}этил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
145		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}этил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
146		2-({6-[(5-Хлорпиримидин-4-ил)амино]-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
147		2-({6-[(5-Хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

148		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклопентил)окси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
149		2-[(6-{[5-Хлор-2-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
150		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
151		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

152		2-{[6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
153		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
154		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}пропан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
155		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

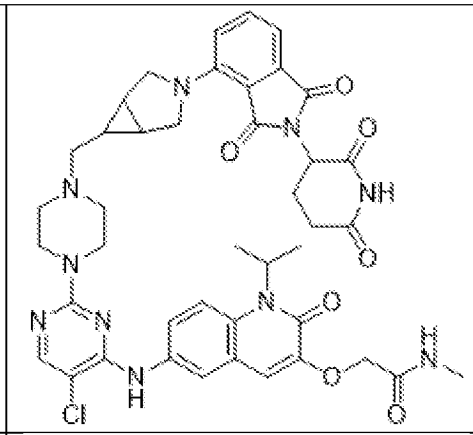
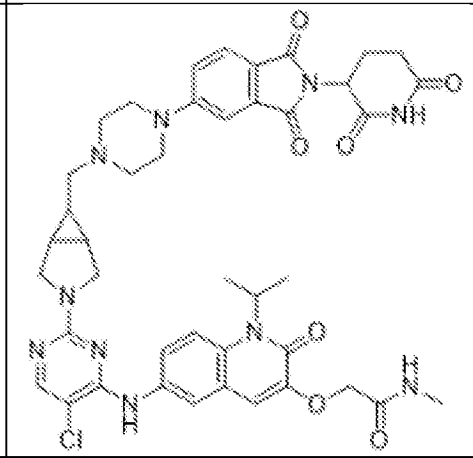
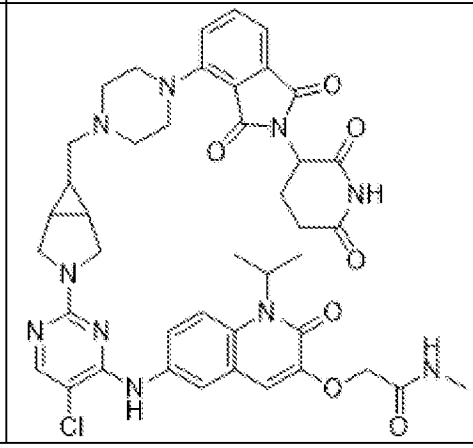
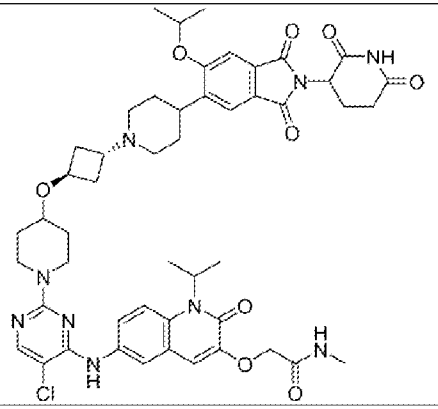
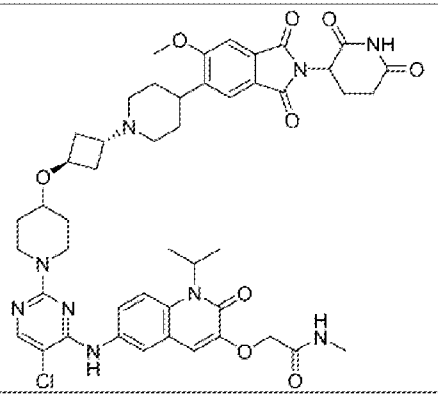
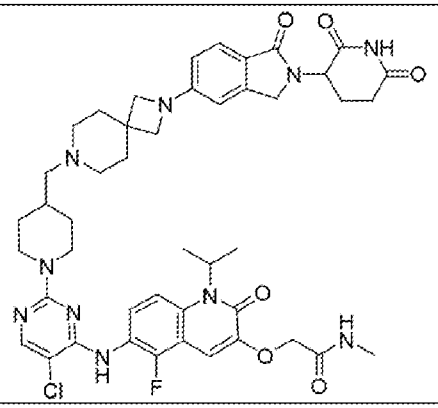
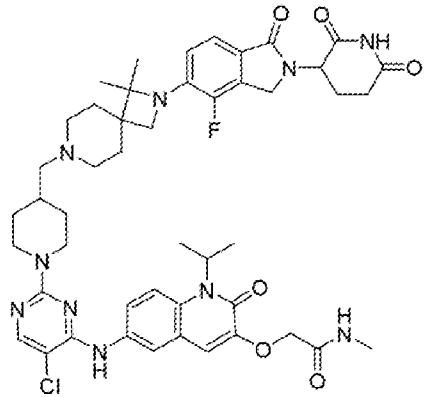
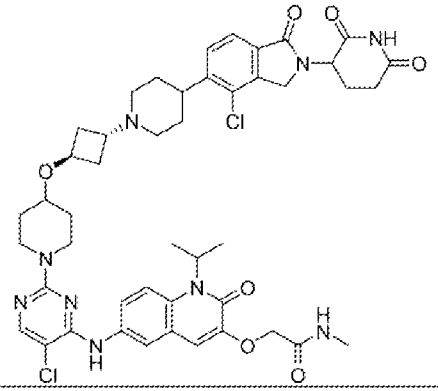
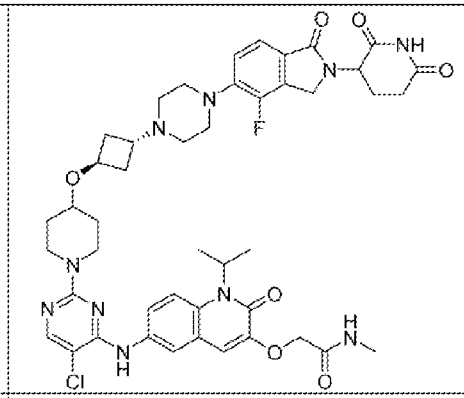
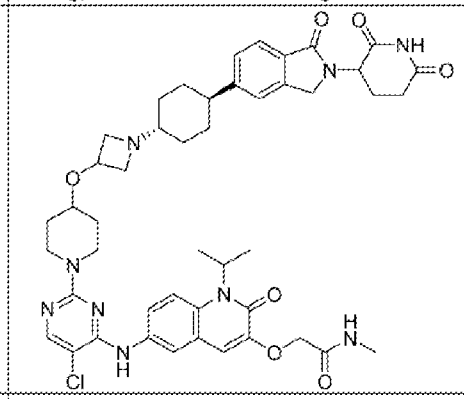
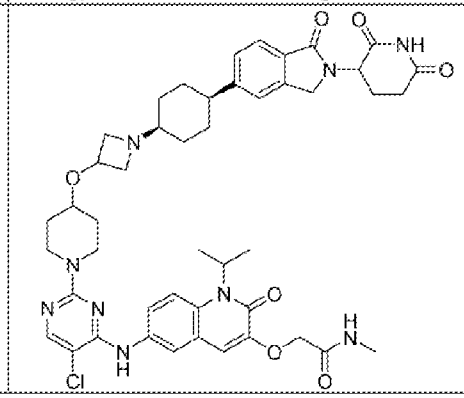
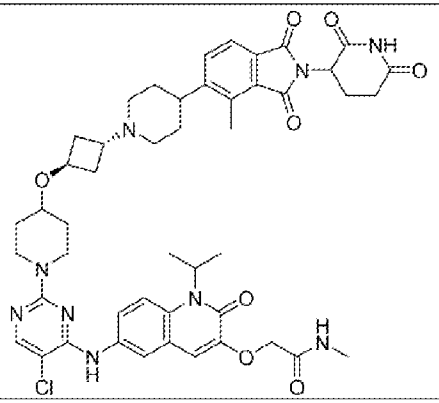
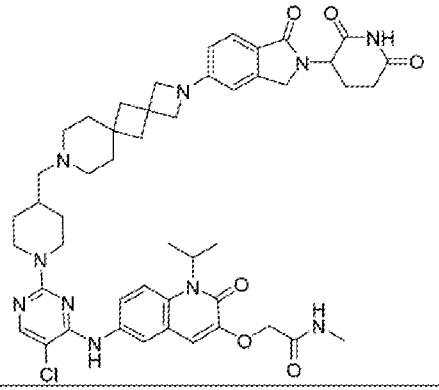
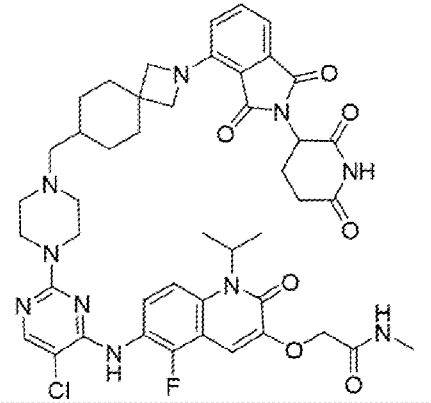
156		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
157		2-{[6-({5-Хлор-2-[6-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
158		2-{[6-({5-Хлор-2-[6-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

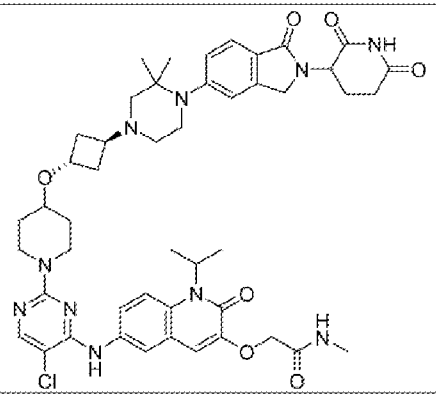
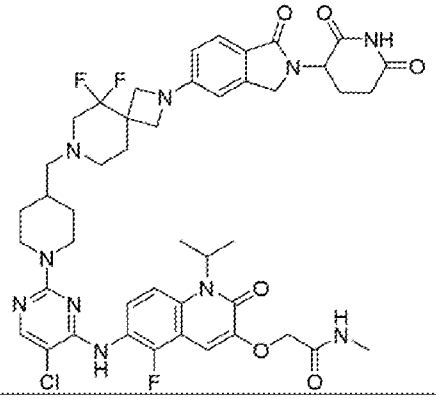
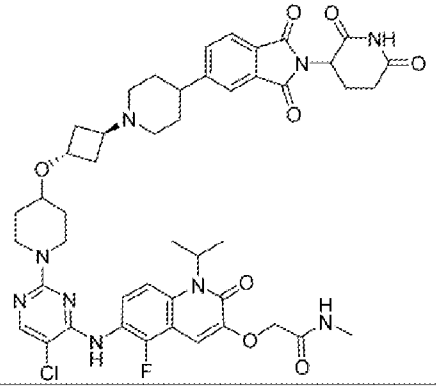
Таблица 2. Дополнительные иллюстративные бифункциональные соединения по настоящему изобретению

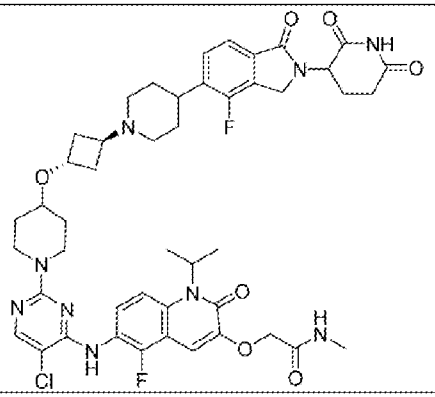
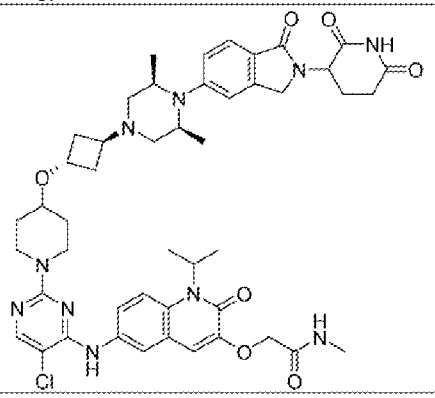
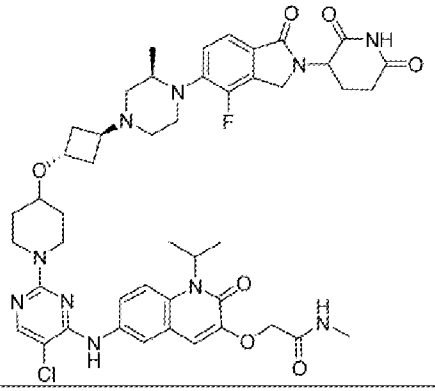
Соединение номер	Структура исходной молекулы	Название по IUPAC	Номер пр., полученного аналогично
159		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-6-(пропан-2-илокси)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	34
160		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	34

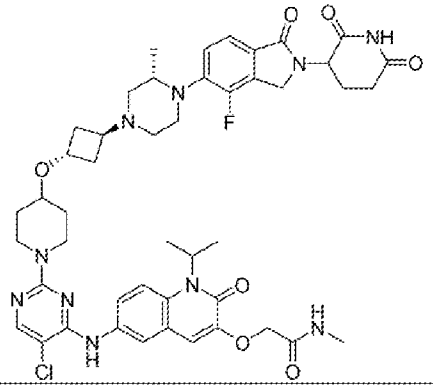
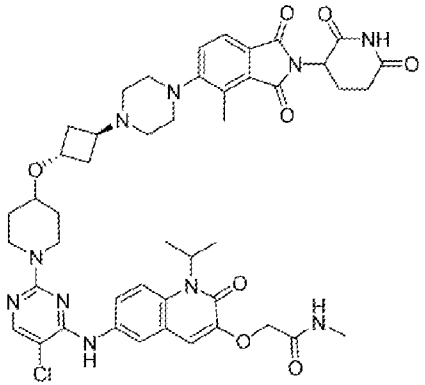
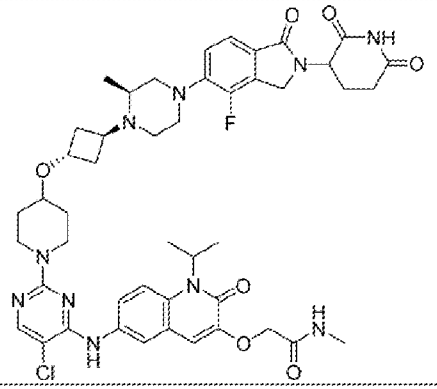
161		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	35
162		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	36
163		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	37

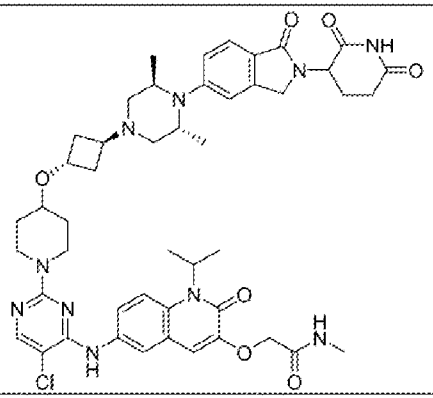
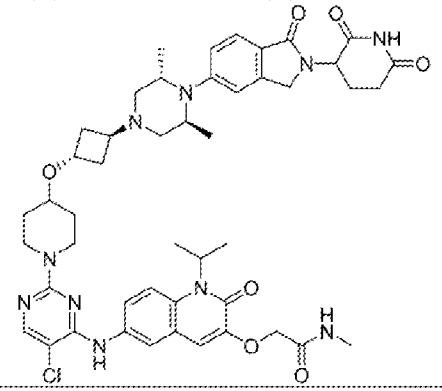
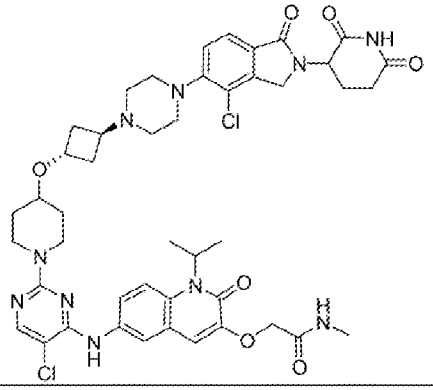
164		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	38
165		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил}азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	39
166		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил}азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	40

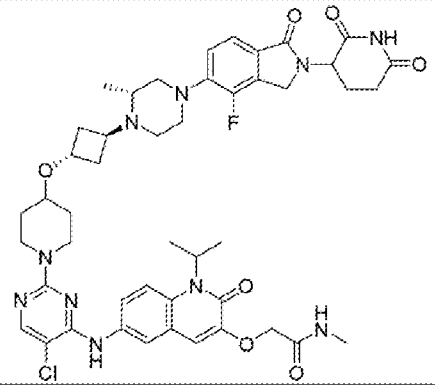
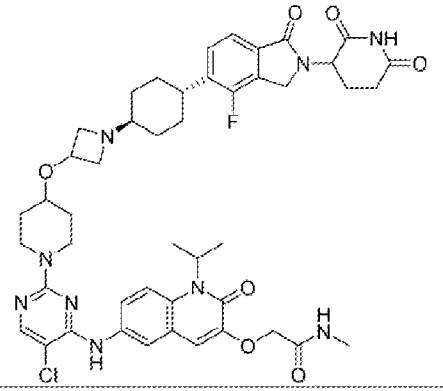
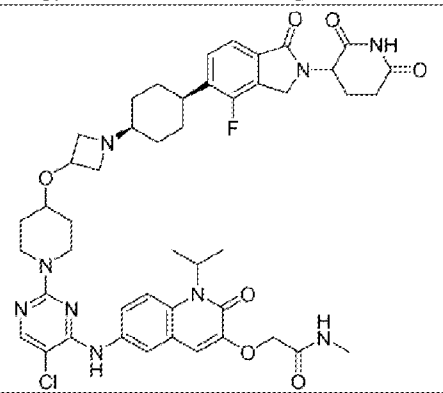
167		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	41
168		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5^{6}.1^{4}]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	42
169		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	35

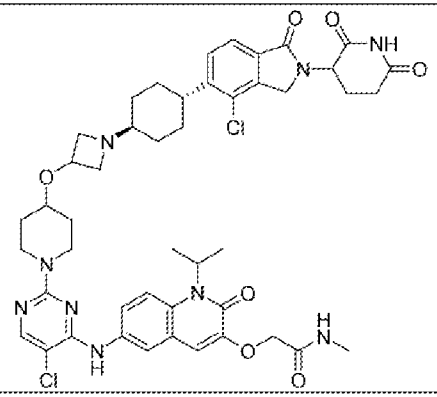
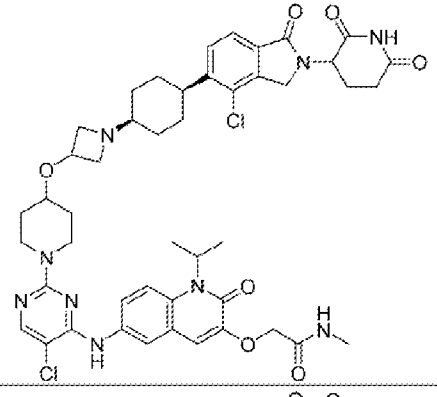
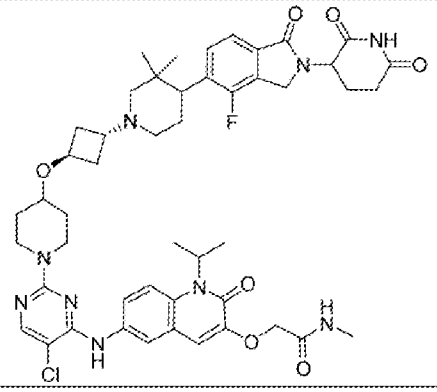
170		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	55
171		2-{[6-({5-Хлор-2-{4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	35
172		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	34, 35

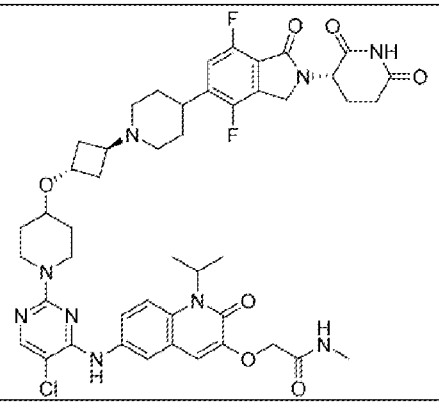
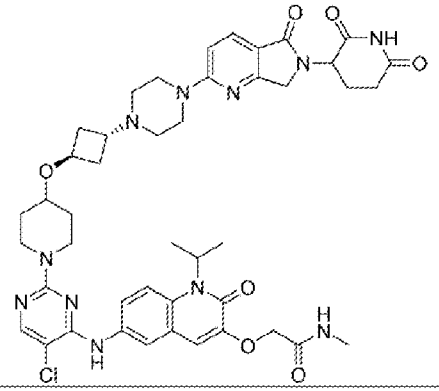
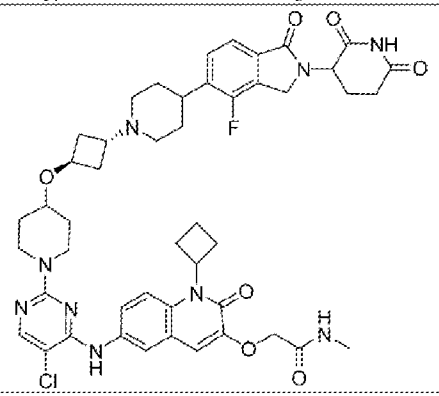
173		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	34, 35
174		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	43
175		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	38

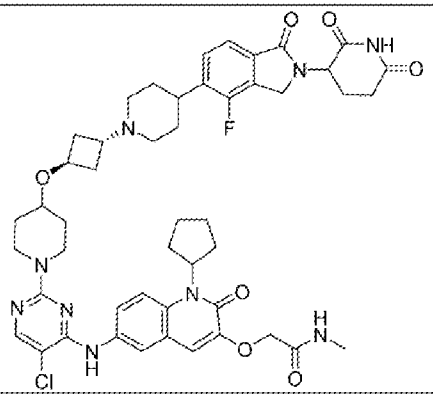
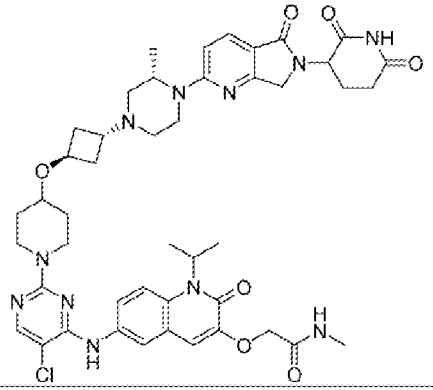
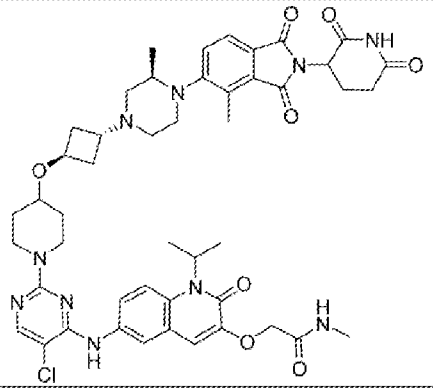
176		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	38
177		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	44
178		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	38

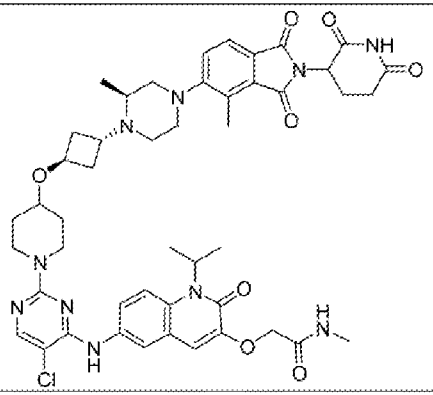
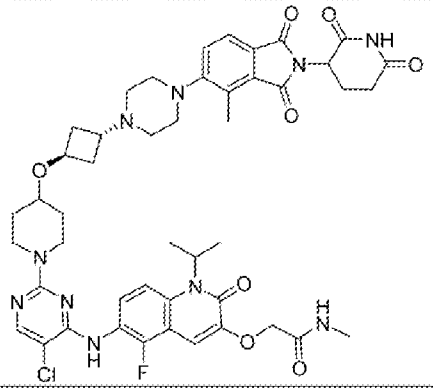
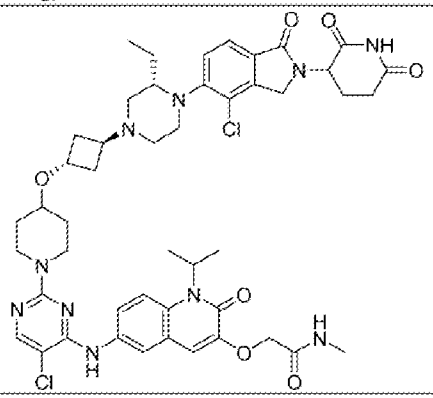
179		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	43
180		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	43
181		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	45

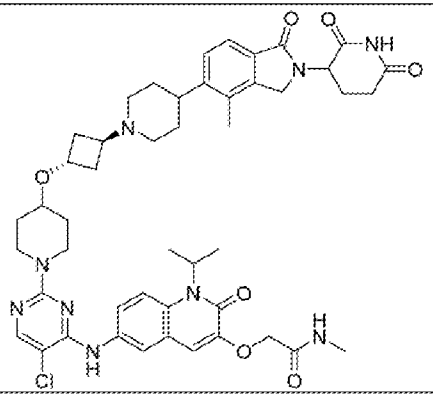
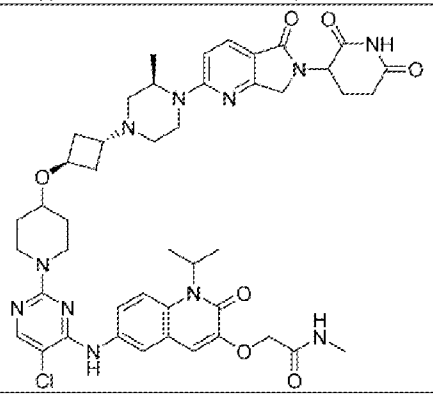
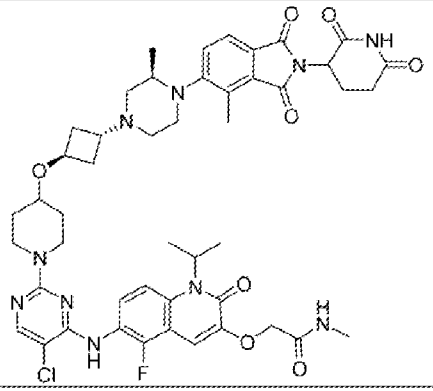
182		2-({6-{(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	38
183		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	39
184		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	40

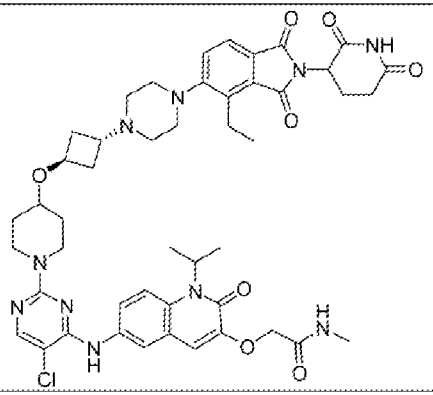
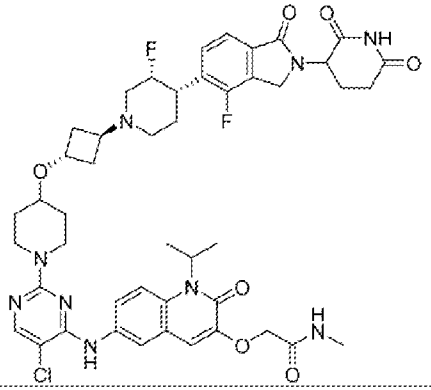
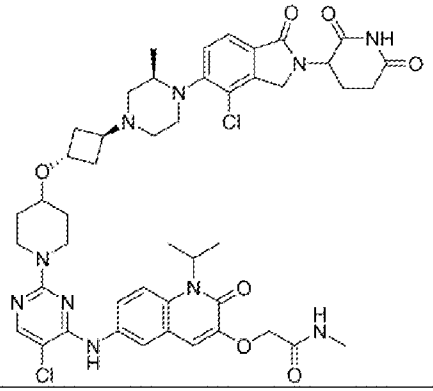
185		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	39, 40
186		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	40
187		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	46

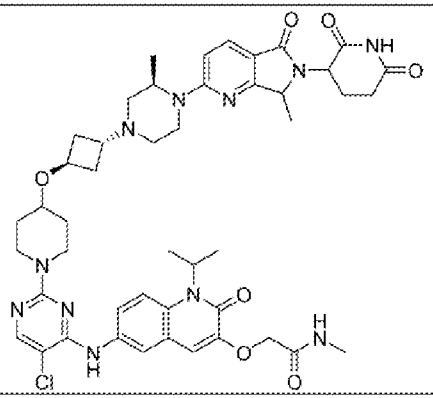
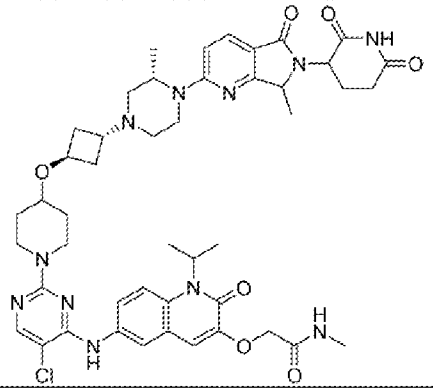
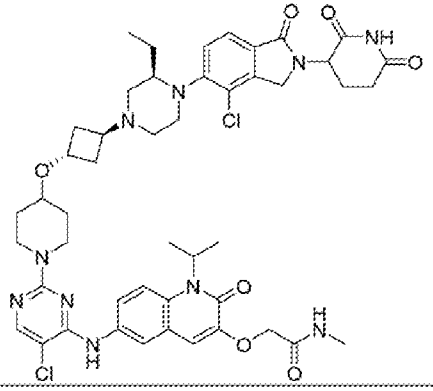
188		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4,7-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	47
189		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	48
190		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-циклобутил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	49

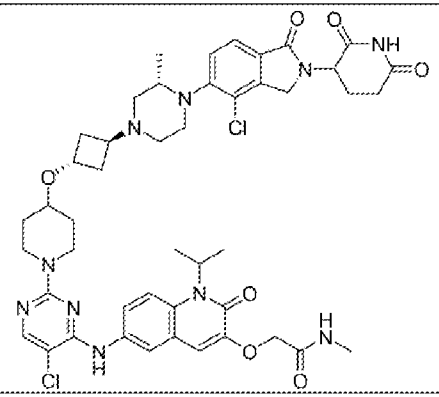
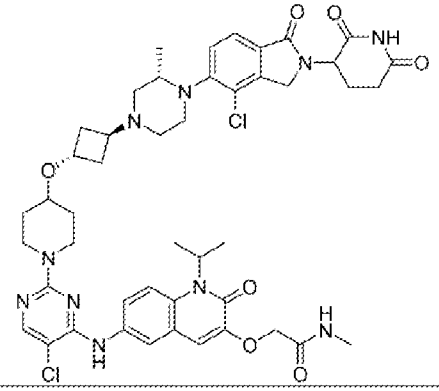
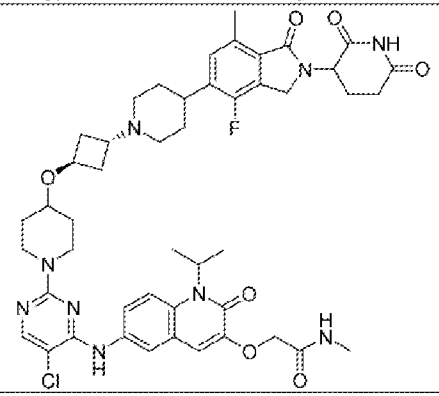
191		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-циклопентил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	49
192		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-{6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил}-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	48
193		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	51

194		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	44
195		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	44
196		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-{4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-этилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	45

197		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	47
198		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	48
199		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	44

200		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	52
201		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4S)-4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-фторпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	53
202		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	45

203		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метил-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил}-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	54
204		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метил-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил}-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	54
205		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-этилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	45

206		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-{4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	45
207		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,5R)-4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	44
208		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	50

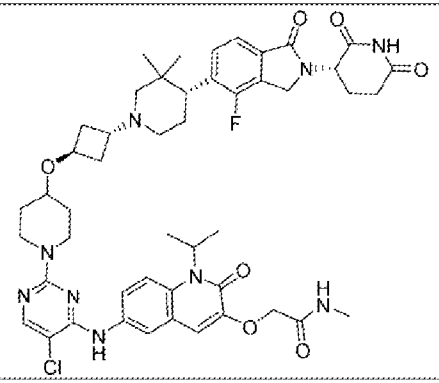
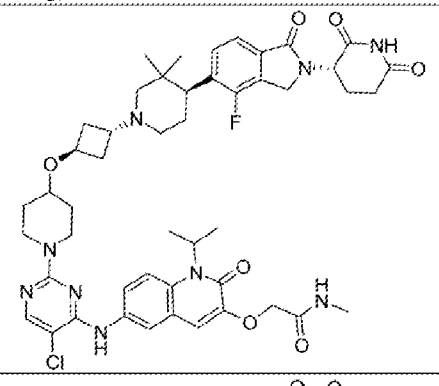
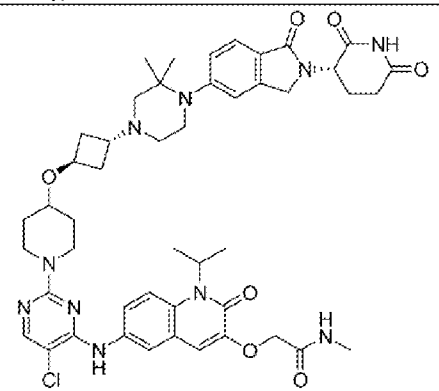
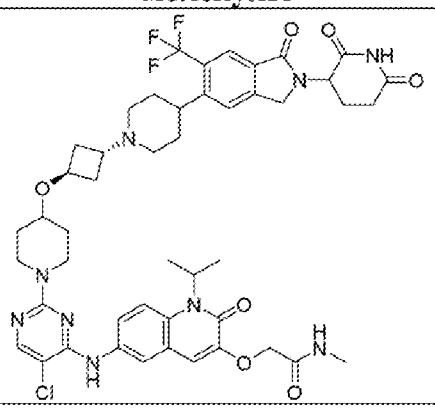
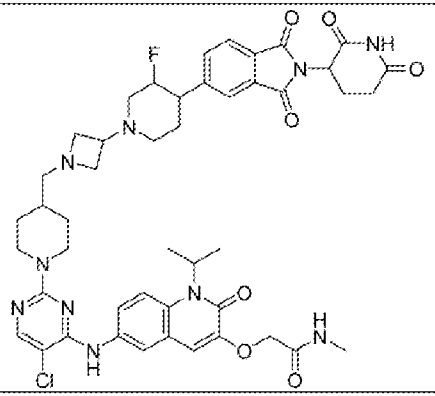
209		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	46
210		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{(4S)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	46
211		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	55

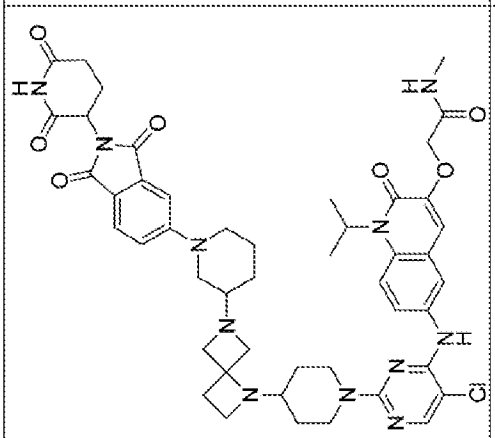
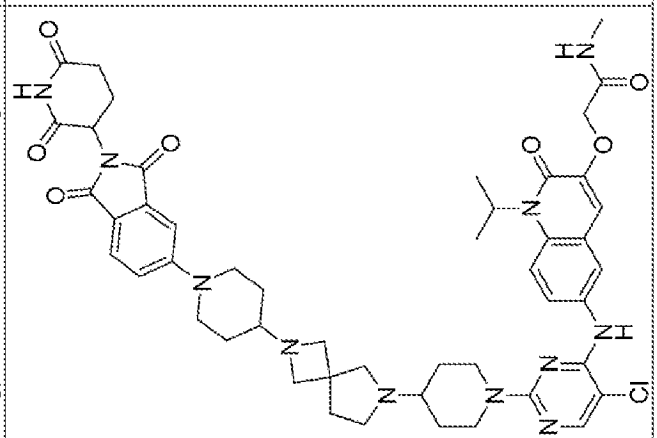
Таблица 3. Дополнительные иллюстративные бифункциональные соединения по настоящему изобретению

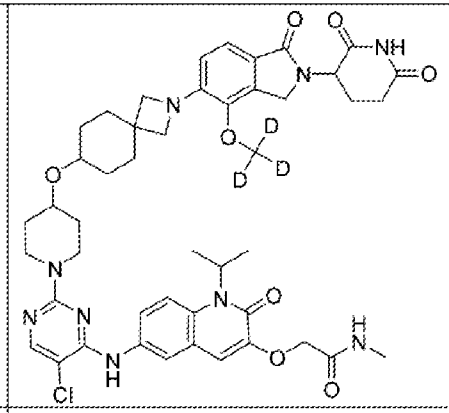
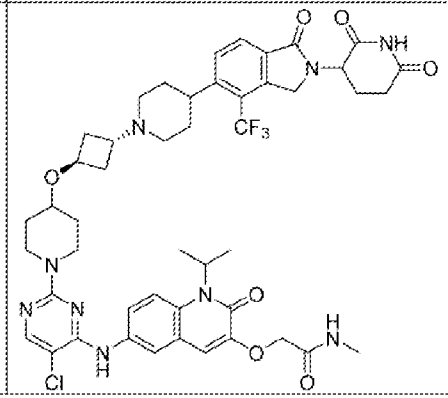
Соединение номер	Структура исходной молекулы	Название по IUPAC
212		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
213		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

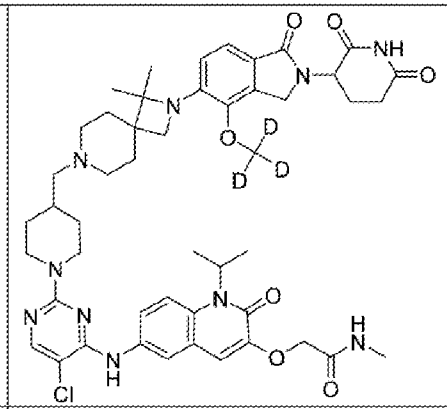
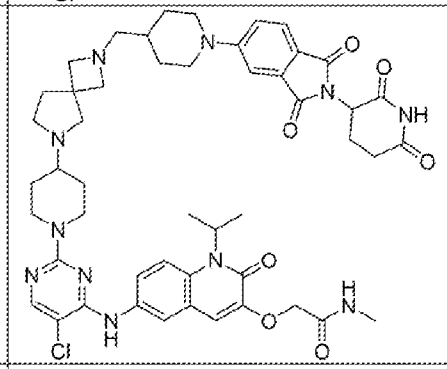
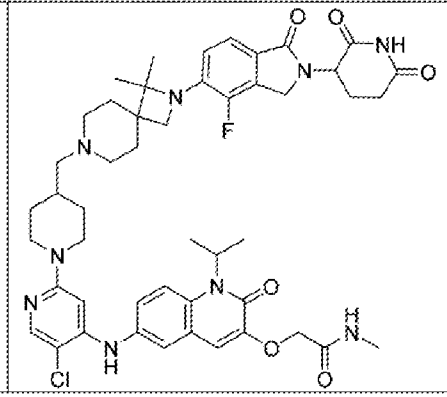
214		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
215		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
216		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

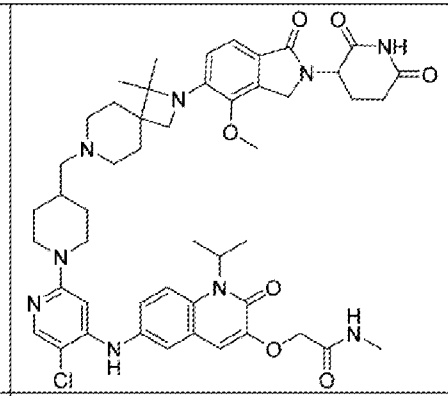
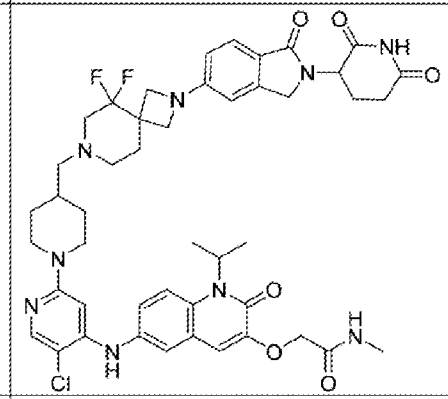
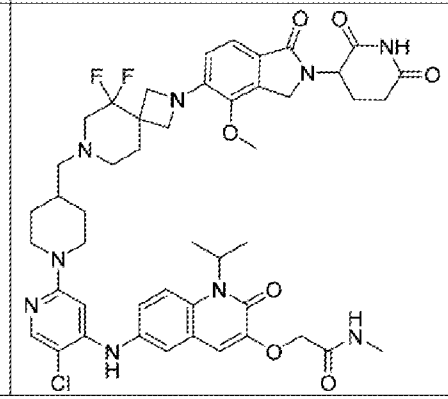
217		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
218		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
219		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H,2H,3H-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

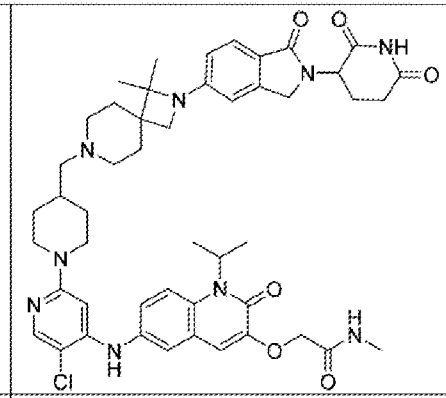
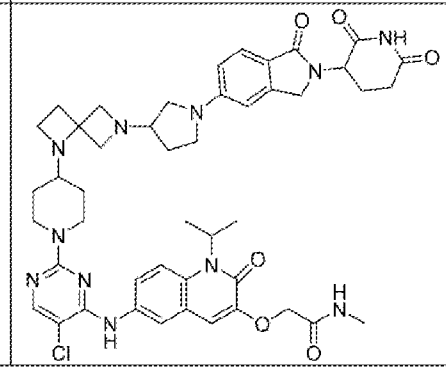
220		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
221		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пирролидин-3-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
222		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-3-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

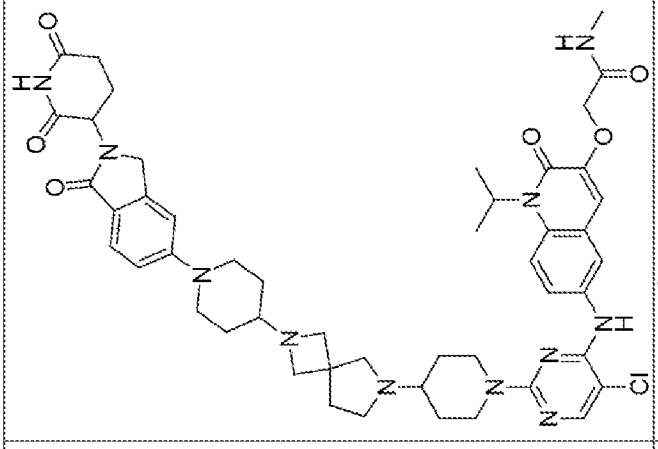
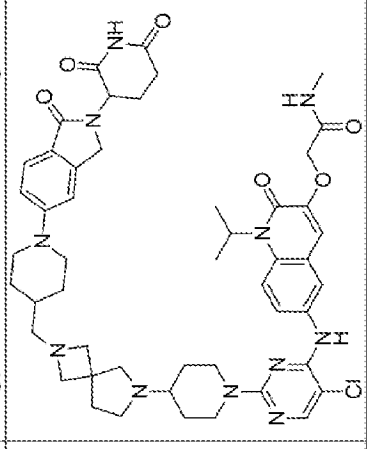
223		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-3-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
224		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

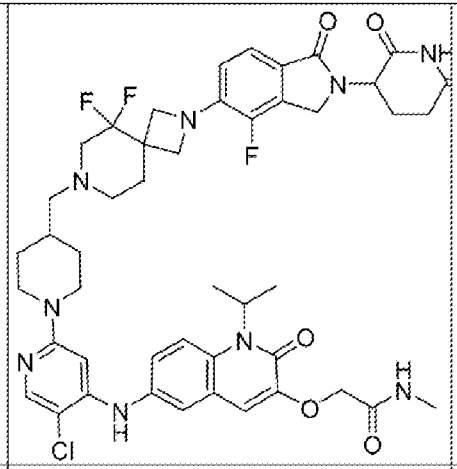
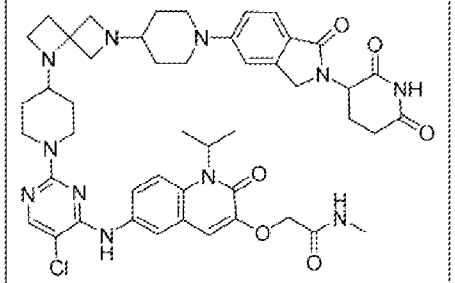
225		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-($^{2}H_3$)метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
226		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

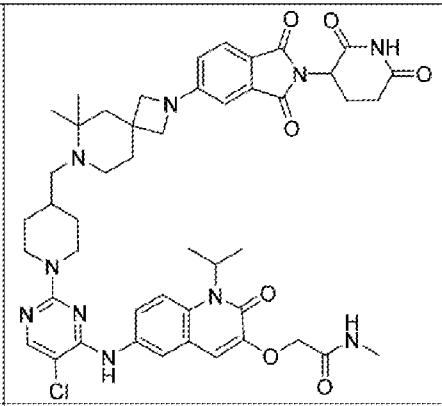
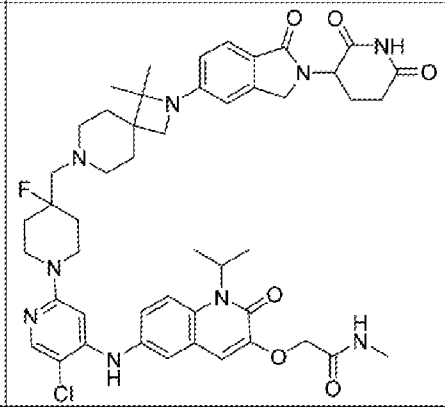
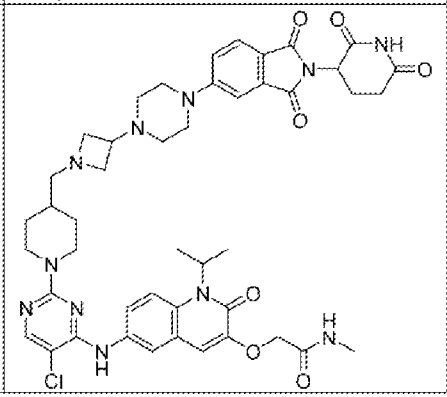
227		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-($^{2}H_{3}$)метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
228		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
229		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

230		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
231		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
232		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

233		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
234		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пирролидин-3-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

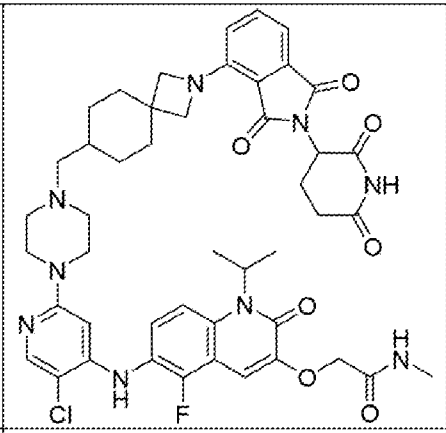
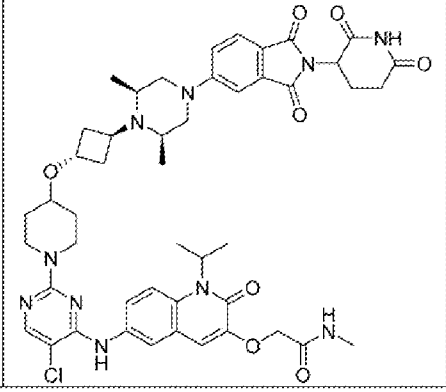
235		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
236		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

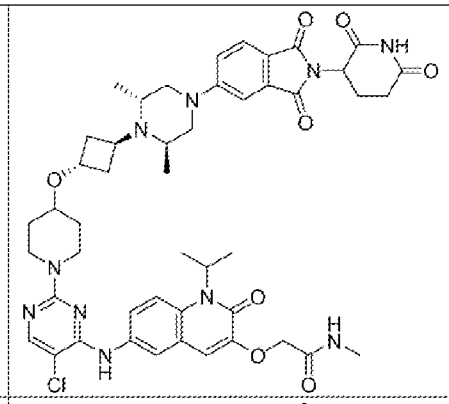
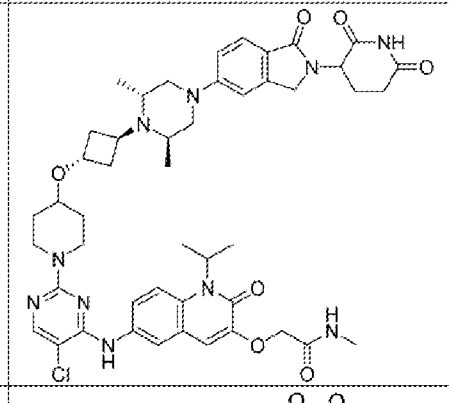
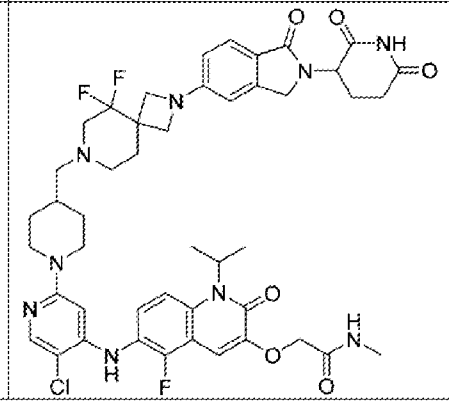
237		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
238		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

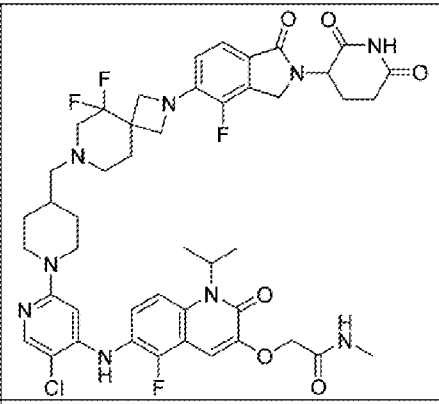
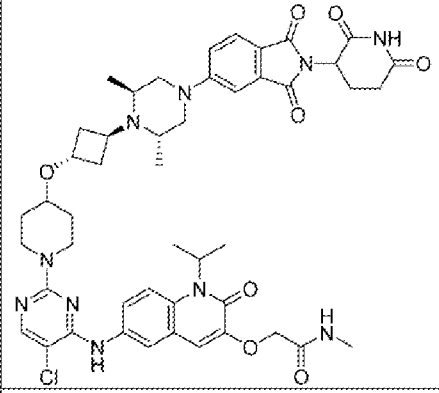
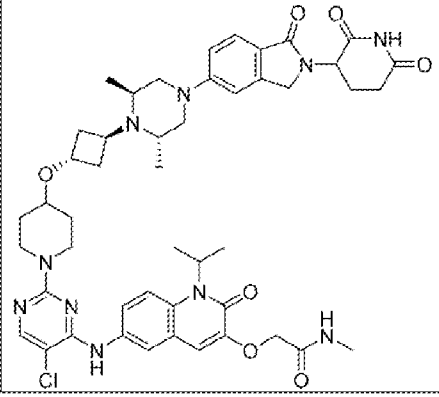
239		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-6,6-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
240		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
241		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

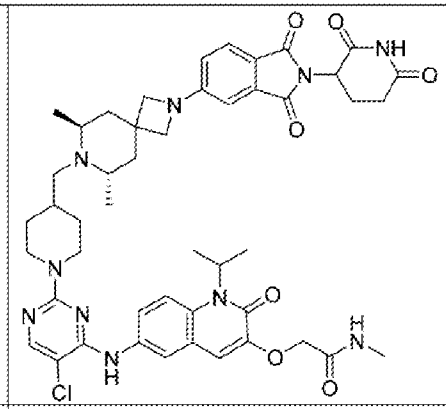
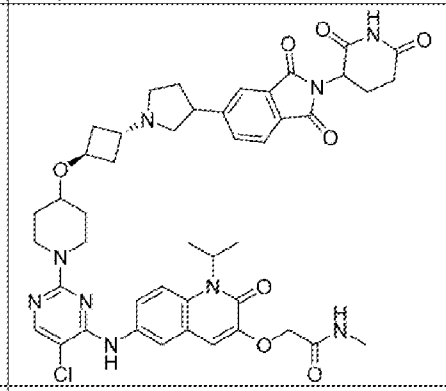
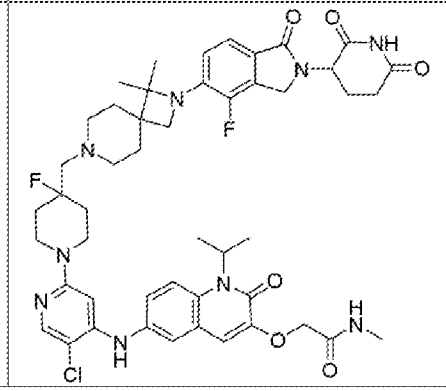
242		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
243		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиридин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
244		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

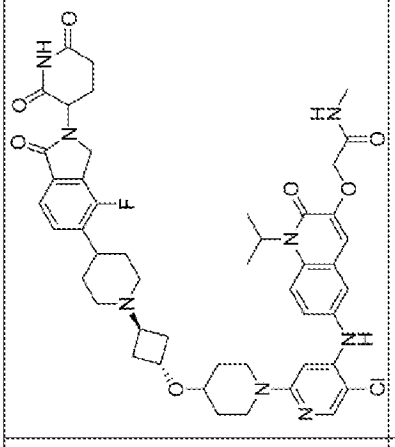
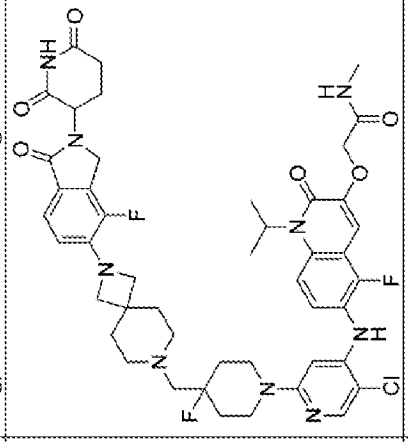
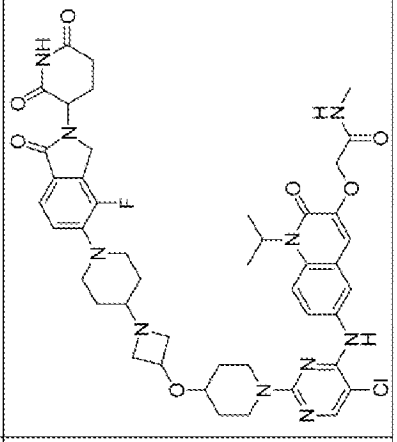
245		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
246		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,5S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,5-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

247		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
248		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

249		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
250		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
251		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

252		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
253		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
254		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

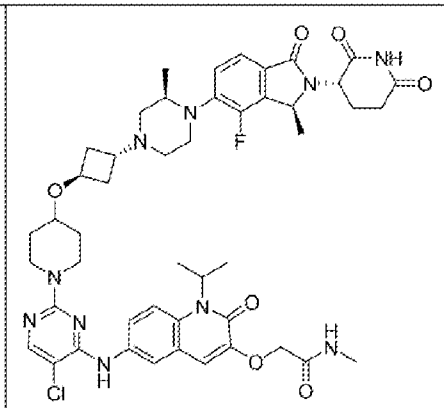
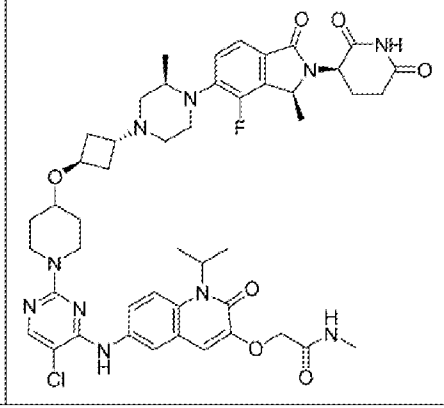
255		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(6S,8S)-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-6,8-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
256		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пирролидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
257		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

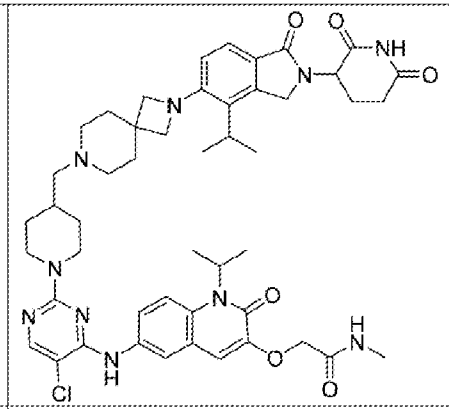
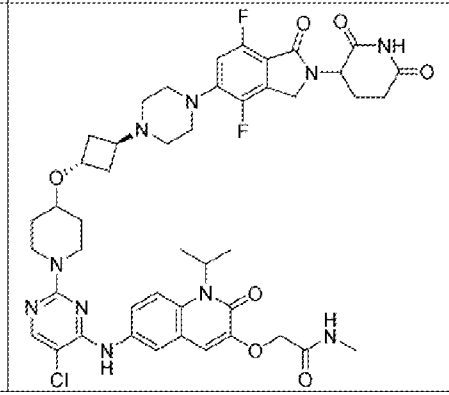
258		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиридин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
259		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
260		2-({6-[{5-Хлор-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)окси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

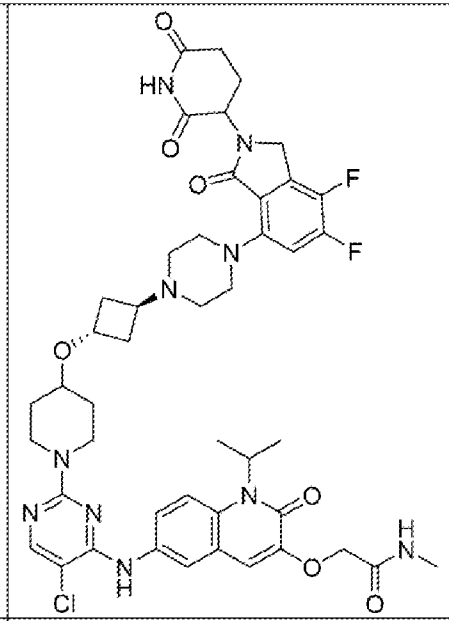
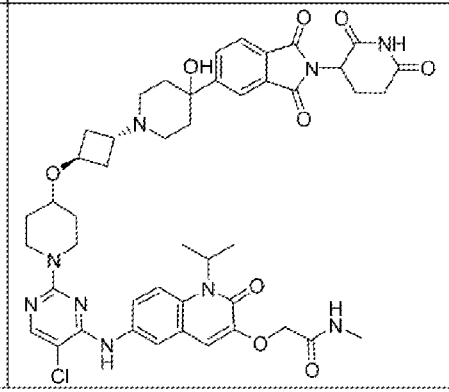
261		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
262		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
263		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

264		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)уксусная кислота
265		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-гидрокси-N-метилацетамид
266		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

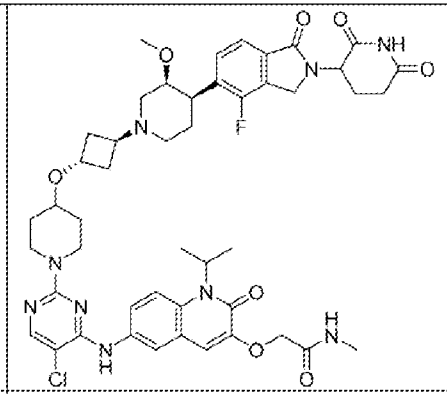
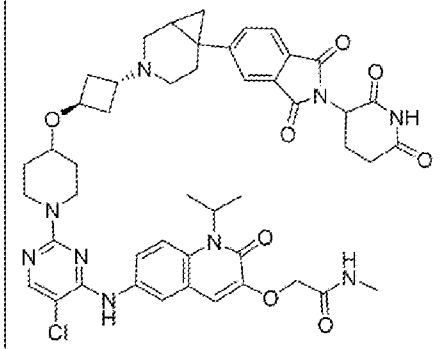
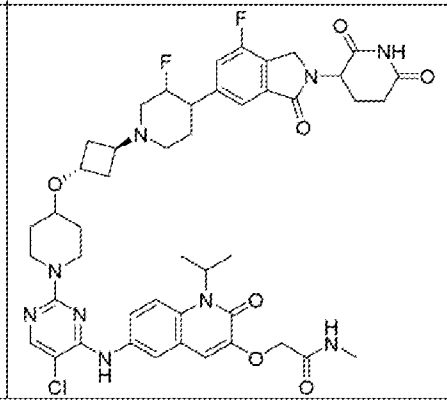
267		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
268		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-хлор-2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
269		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-хлор-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

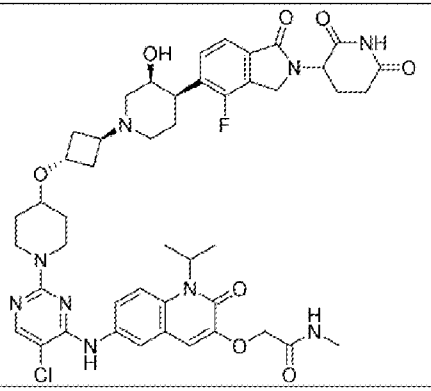
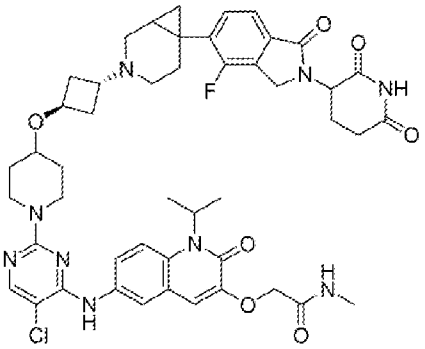
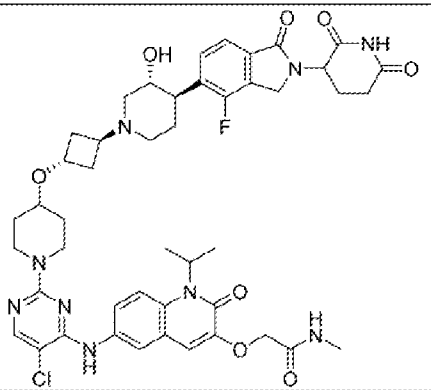
270		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
271		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

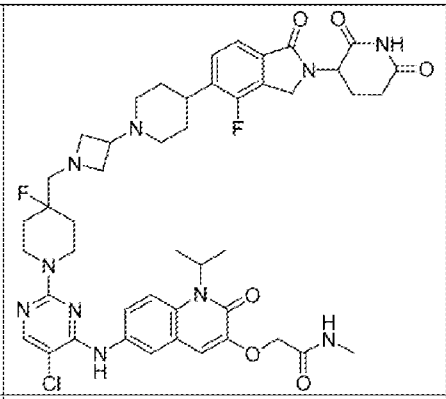
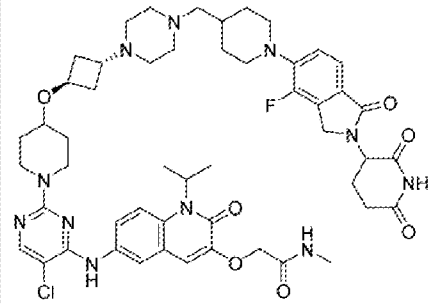
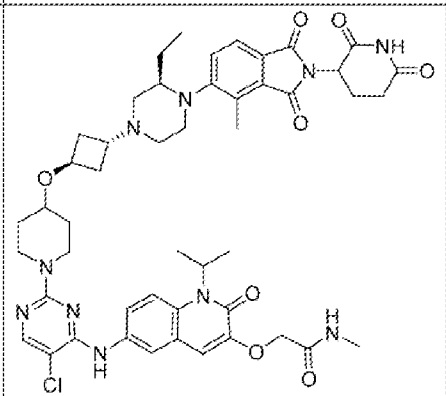
272		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-4-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид
273		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,7-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

274		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6,7-дифтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
275		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

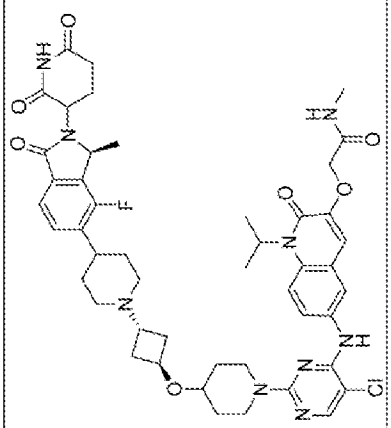
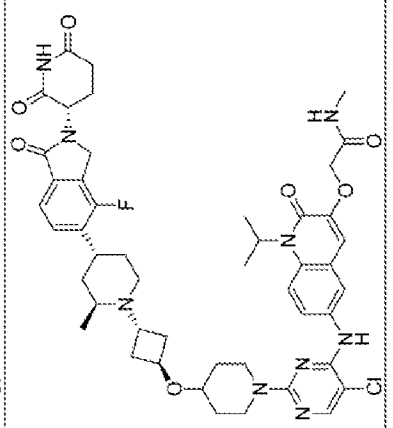
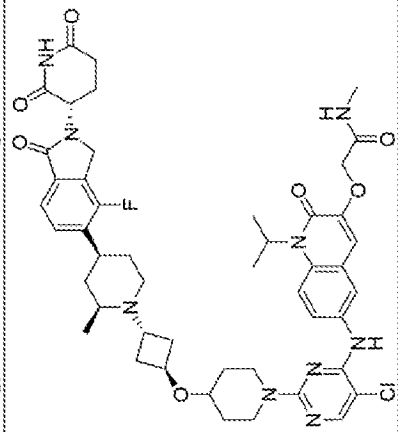
276		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
277		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-гидроксипиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
278		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

279		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метоксипиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
280		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
281		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-фторпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

282		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-гидроксипиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
283		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
284		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-гидроксипиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

285		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)метил]-4-фторпиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
286		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
287		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-этилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

288		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
289		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
290		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

291		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
292		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2-метилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
293		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2-метилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

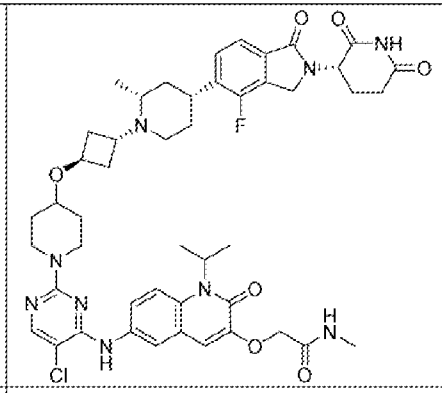
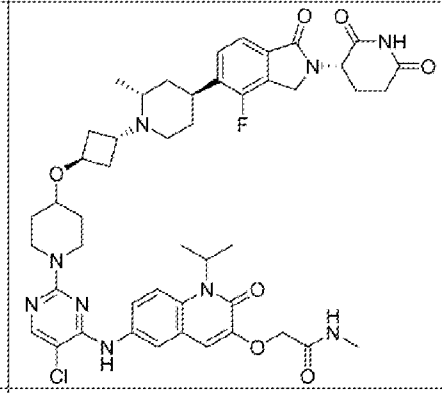
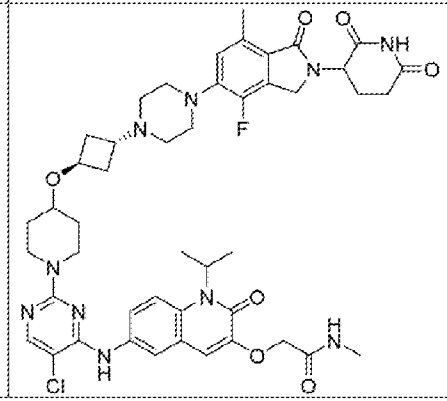
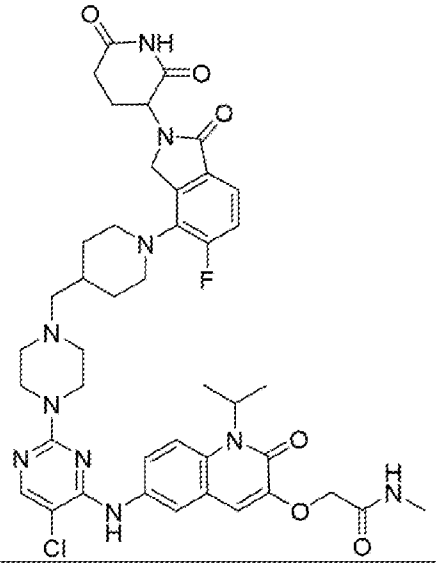
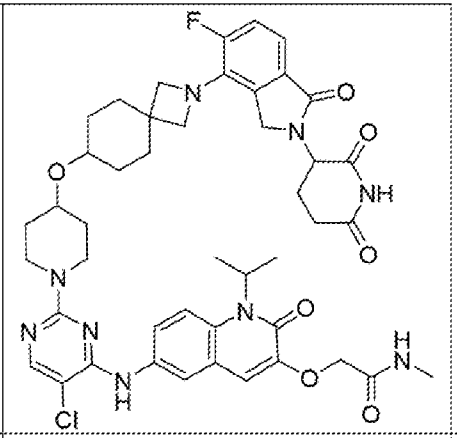
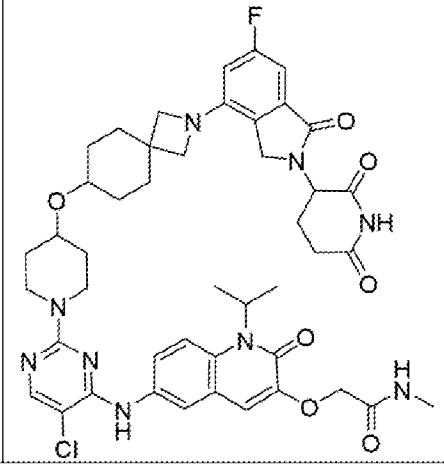
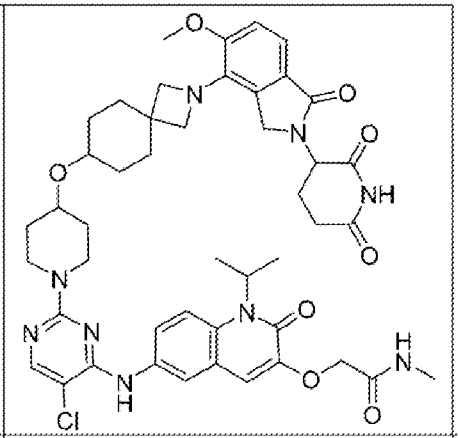
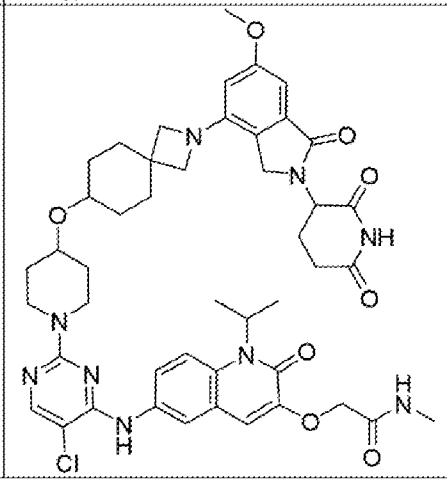
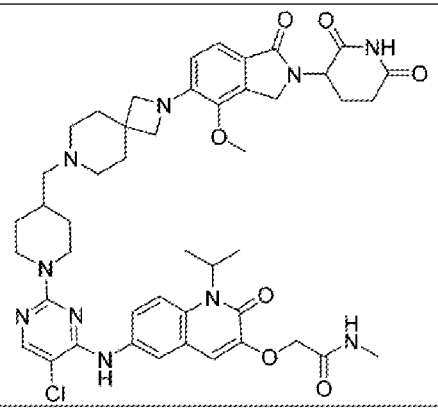
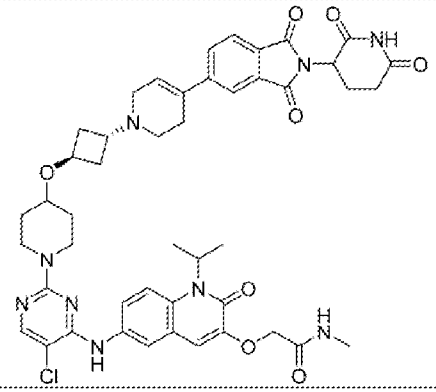
294		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2-метилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
295		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2-метилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
296		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

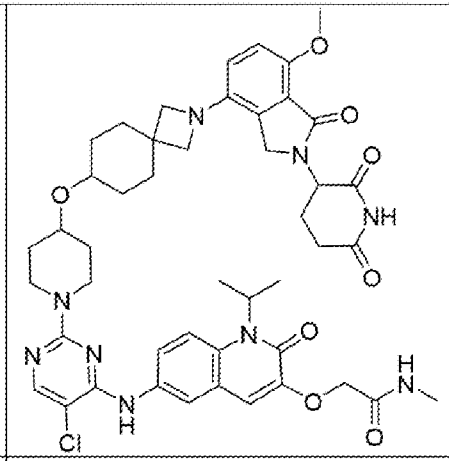
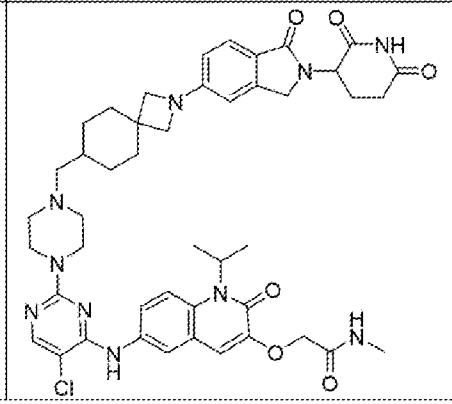
Таблица 4. Дополнительные иллюстративные бифункциональные соединения по настоящему изобретению

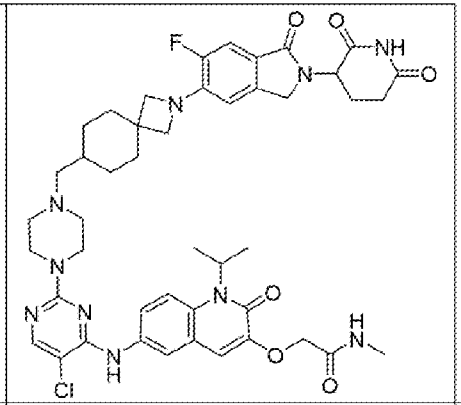
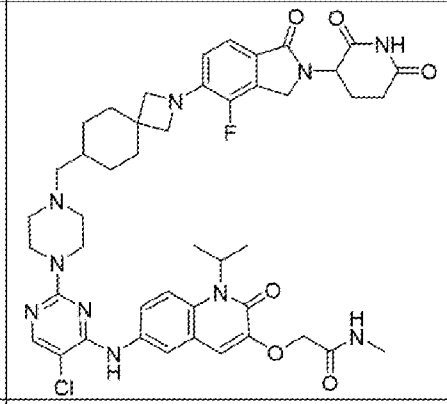
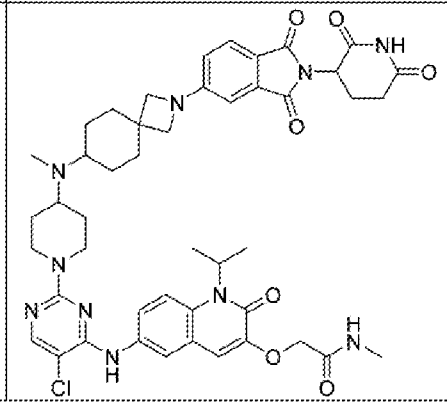
Соединение номер	Структура исходной молекулы	Название по IUPAC	Получено аналогично соединению номер
297		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	105

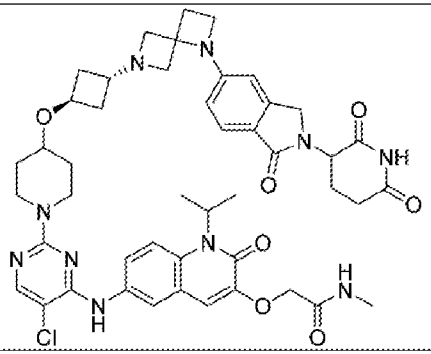
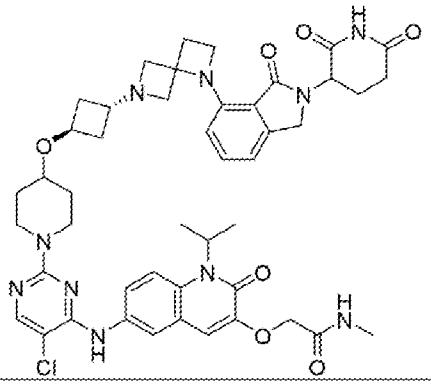
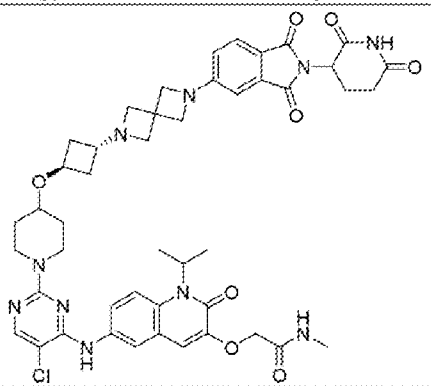
298		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61
299		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61

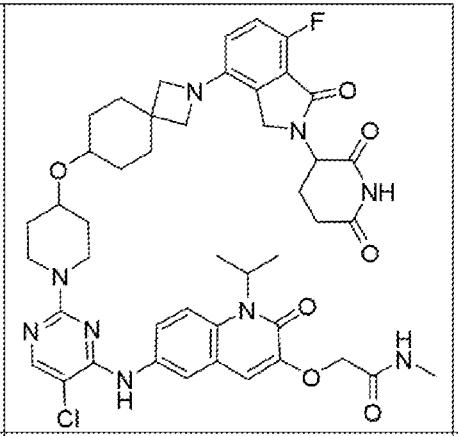
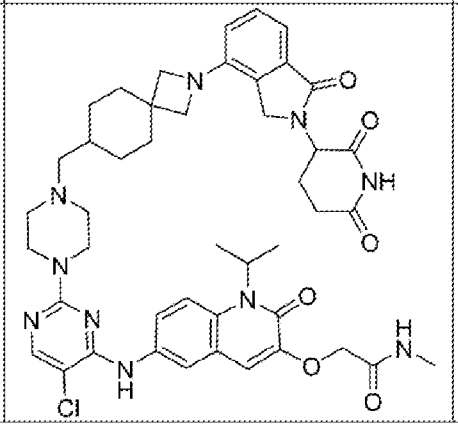
300		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61
301		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61

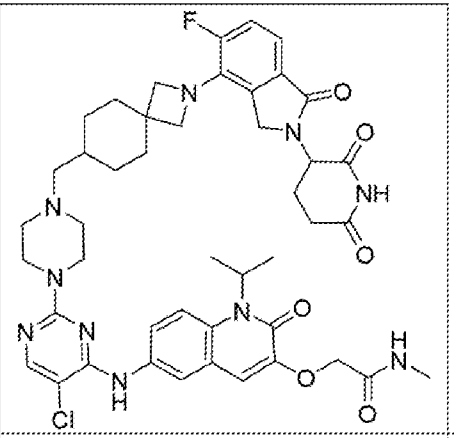
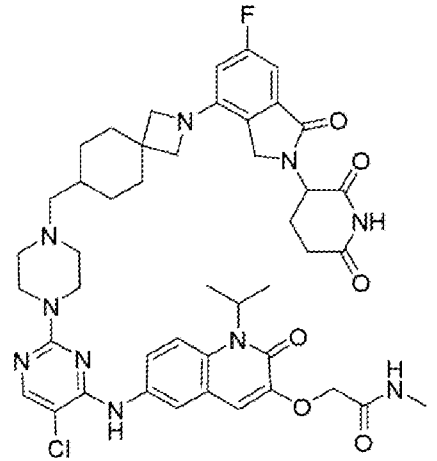
302		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	1
303		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	167

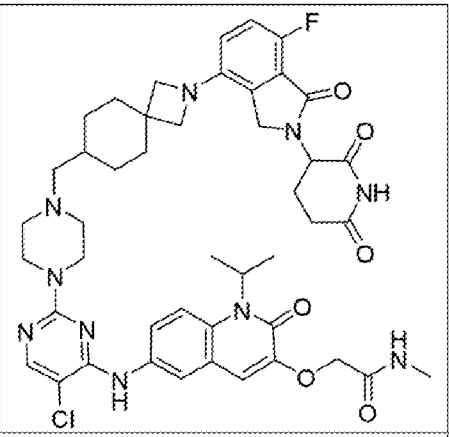
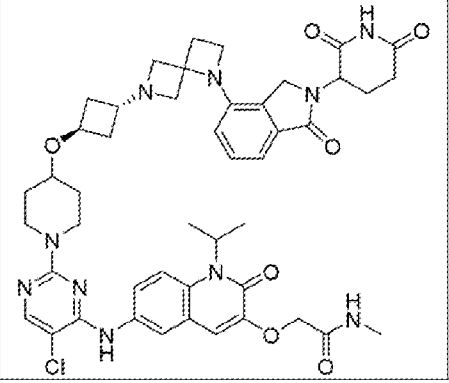
304		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61
305		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6

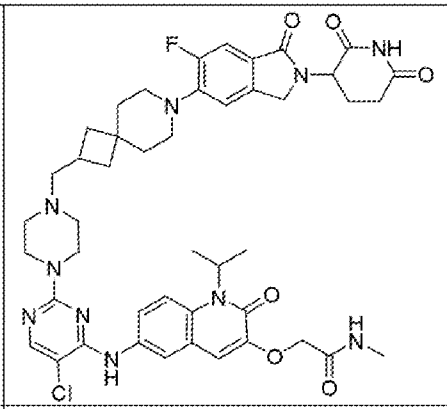
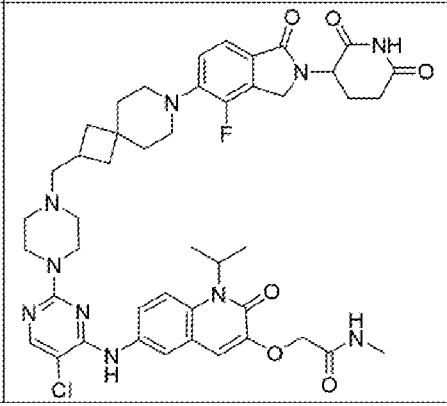
306		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
307		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
308		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}(метил)амино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6

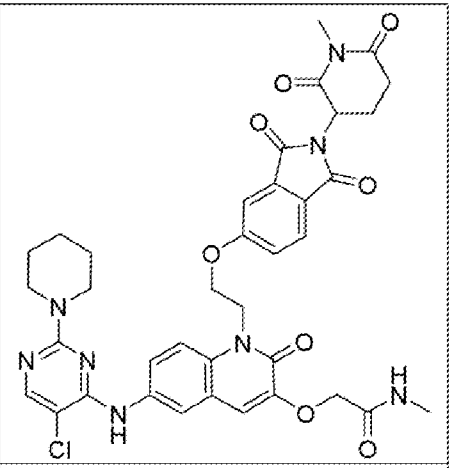
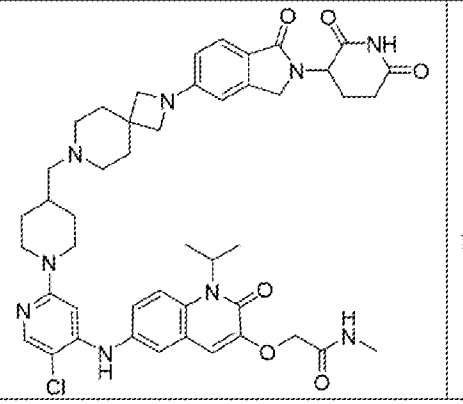
309		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
310		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
311		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

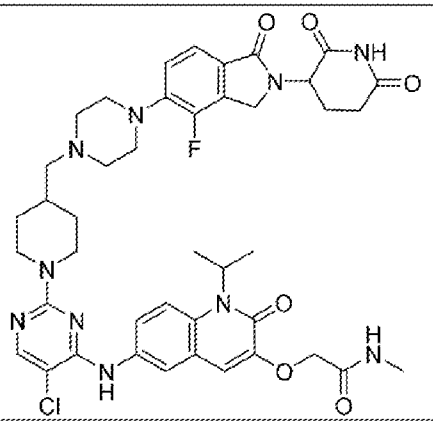
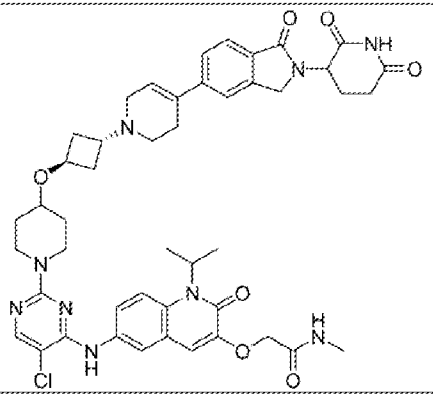
312		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	61
313		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6

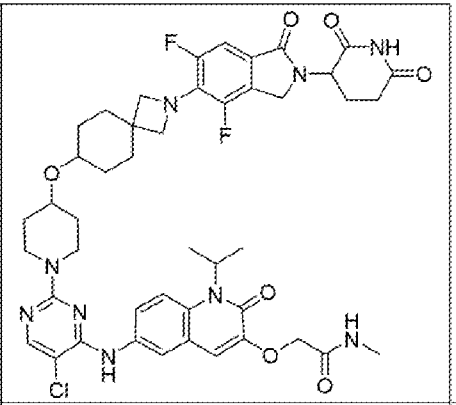
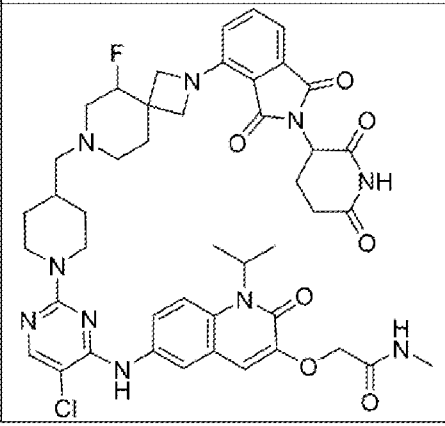
314		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
315		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6

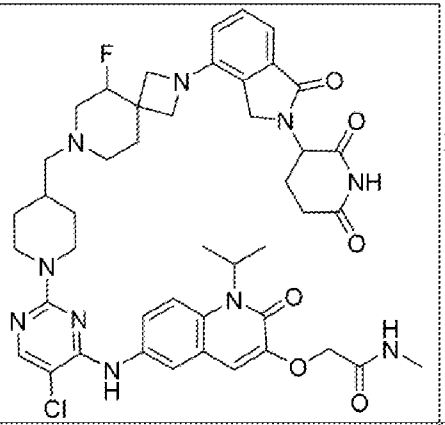
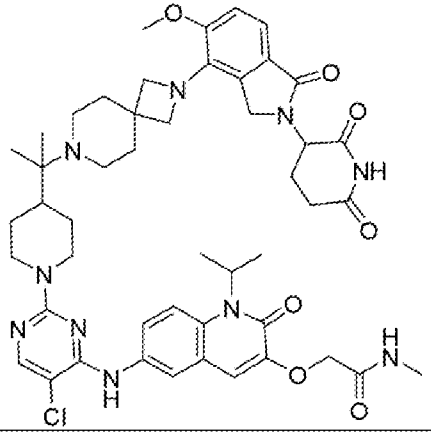
316		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
317		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

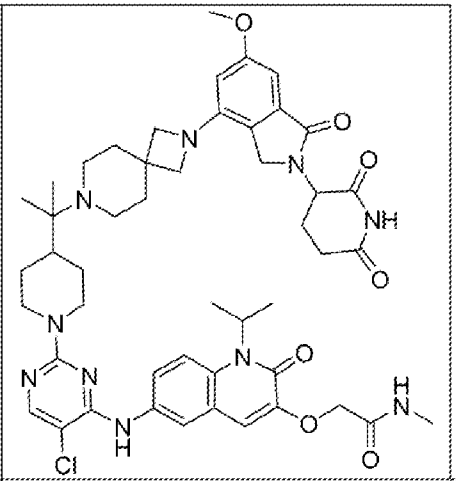
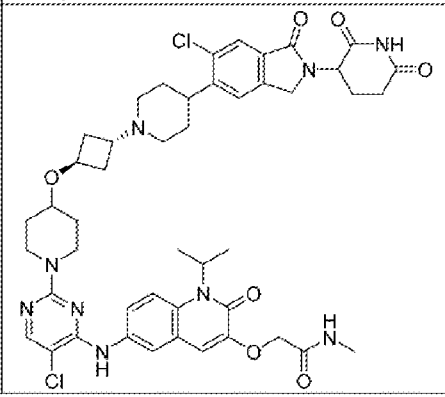
318		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
319		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6

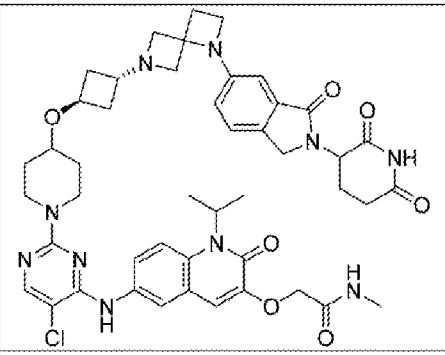
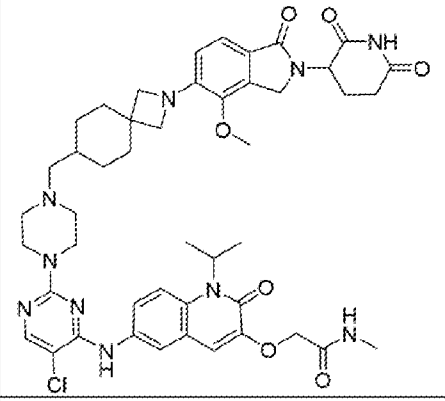
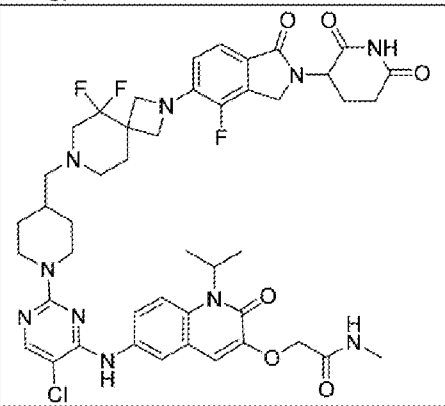
320		2-[(6-{[5-Хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(2-{[2-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид	29
321		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	215

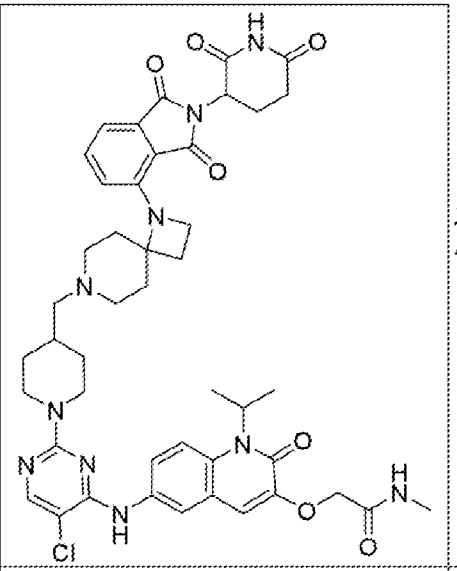
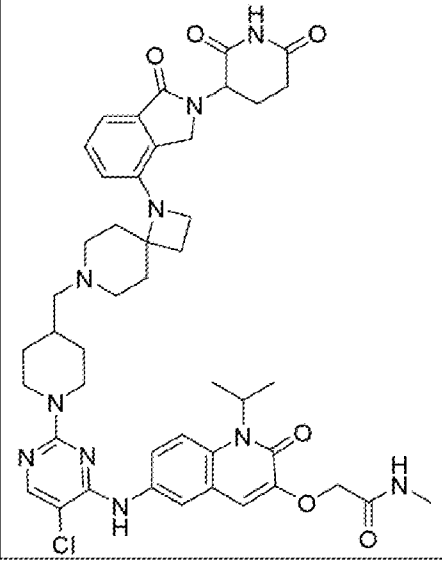
322		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид	1
323		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81

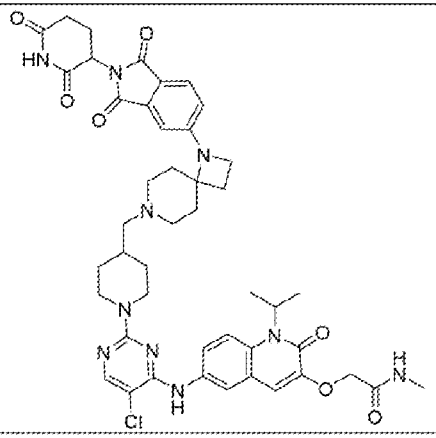
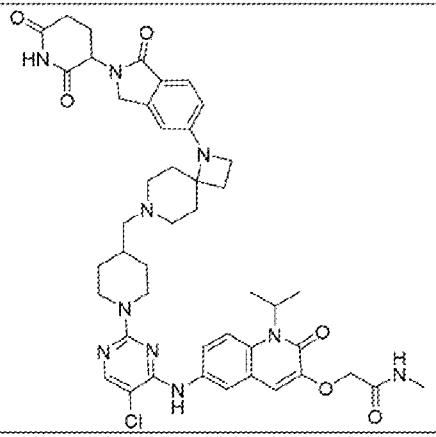
324		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	49
325		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5-фтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	1

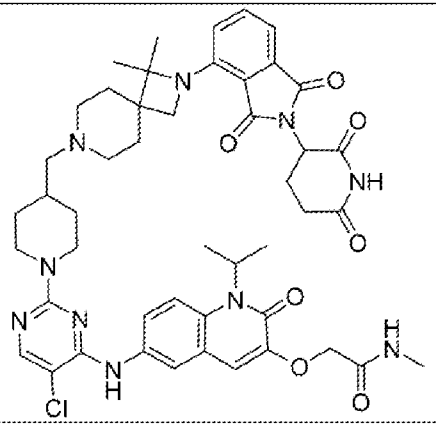
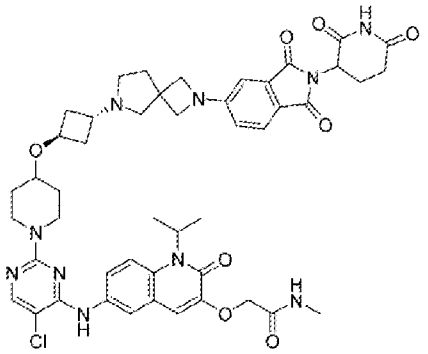
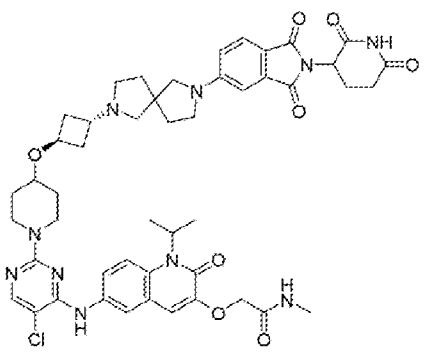
326		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-5-фтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	1
327		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	8

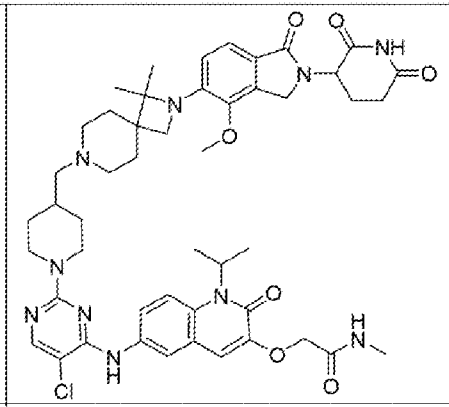
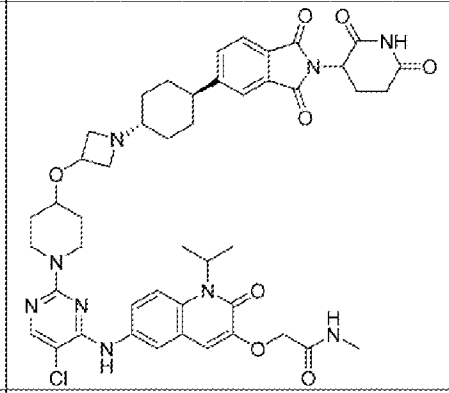
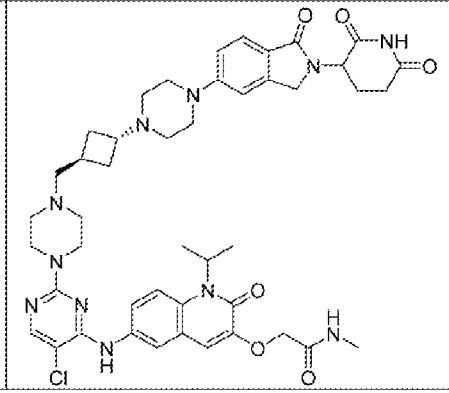
328		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	8
329		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	163

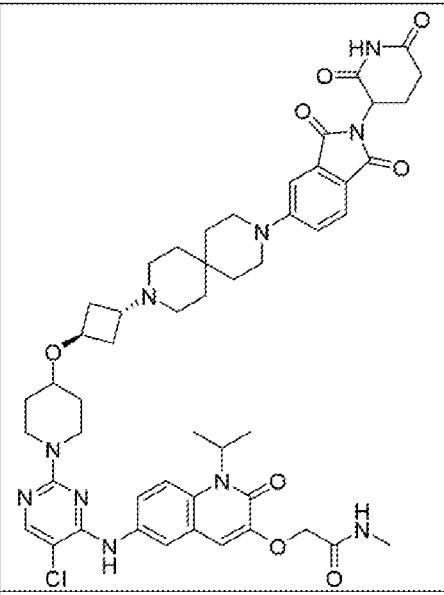
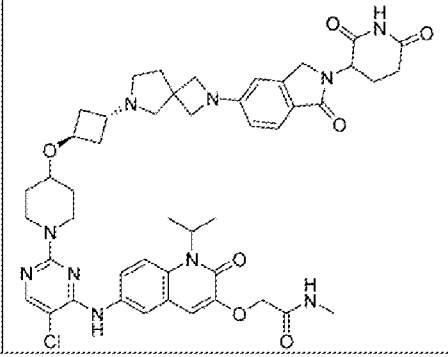
330		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
331		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	6
332		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	90

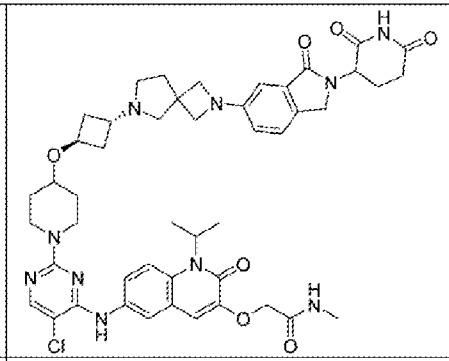
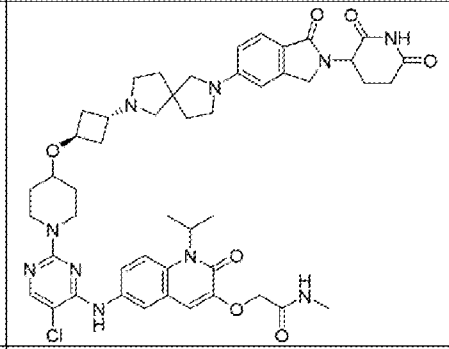
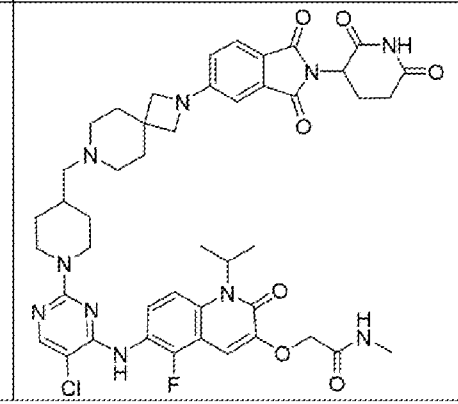
333		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид	38
334		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид	1

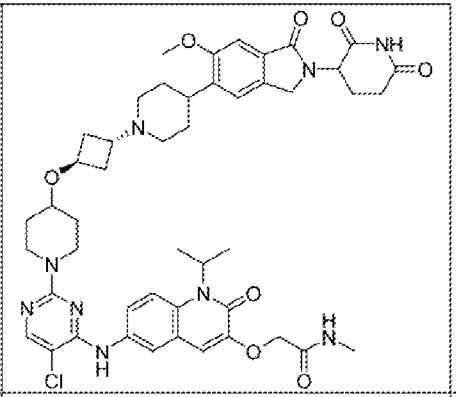
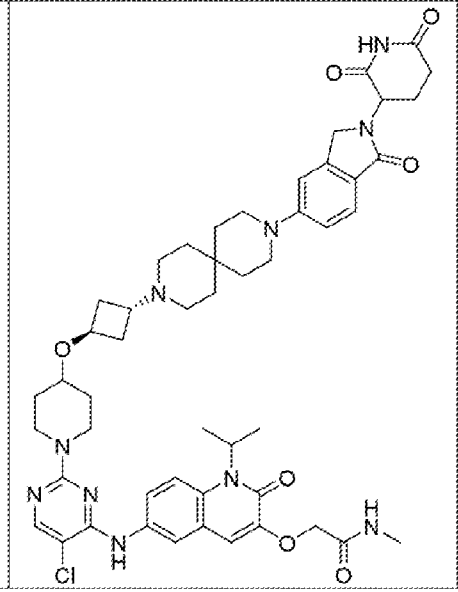
335		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38
336		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	1

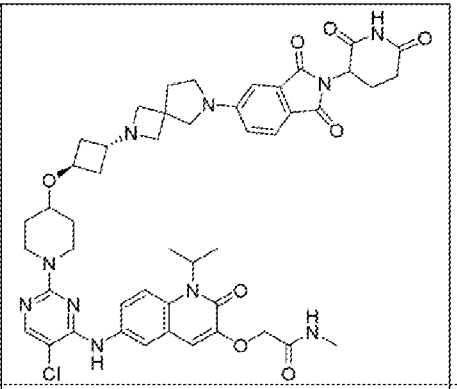
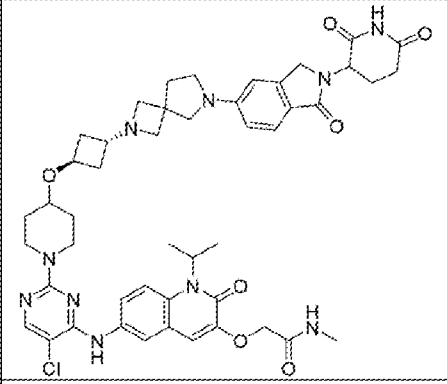
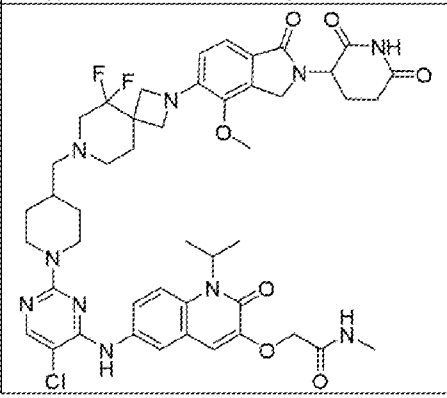
337		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	162
338		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
339		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

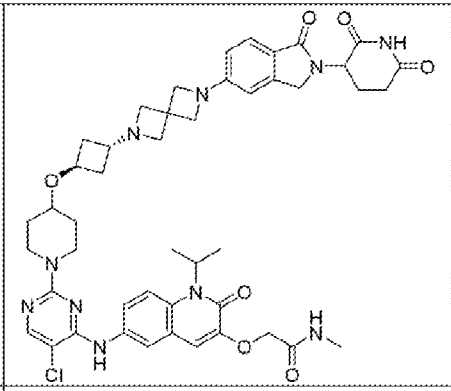
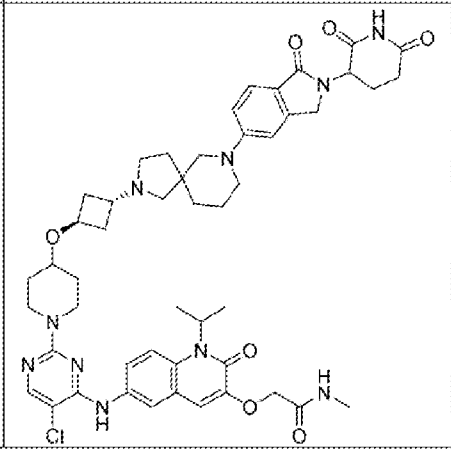
340		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	162
341		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]циклогексил]азетидин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	183
342		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид	40, 164

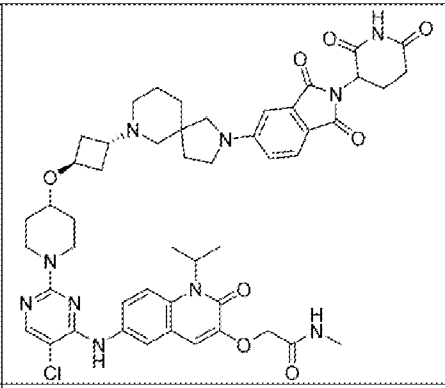
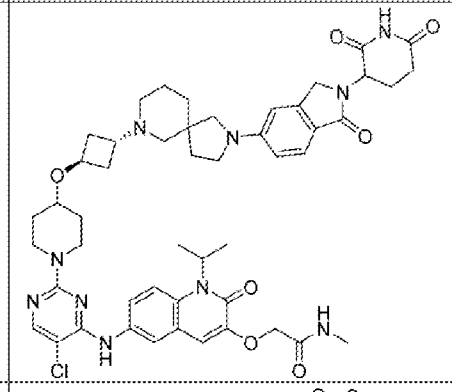
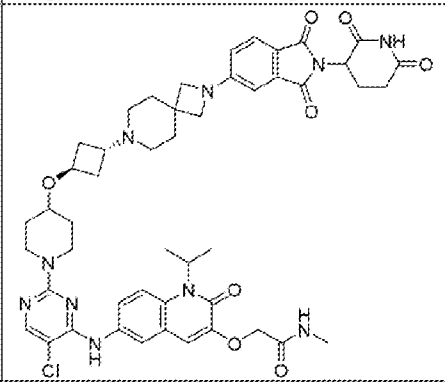
343		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
344		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

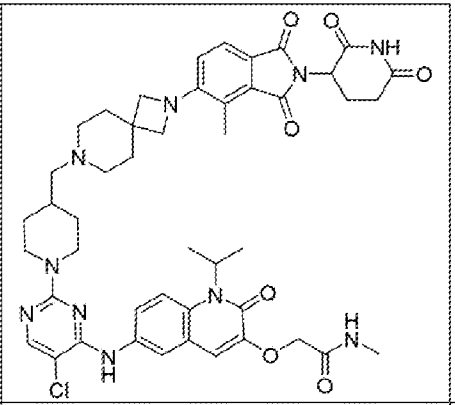
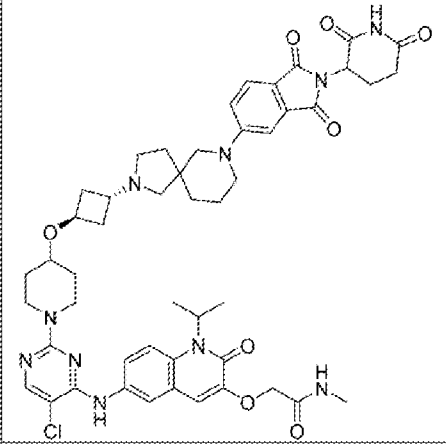
345		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
346		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
347		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	195

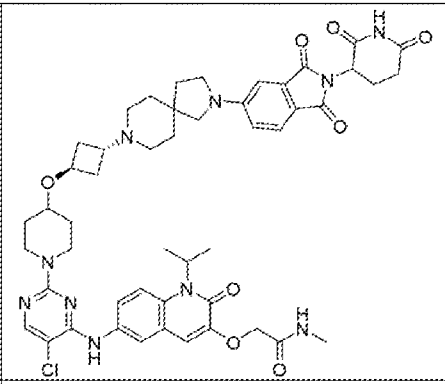
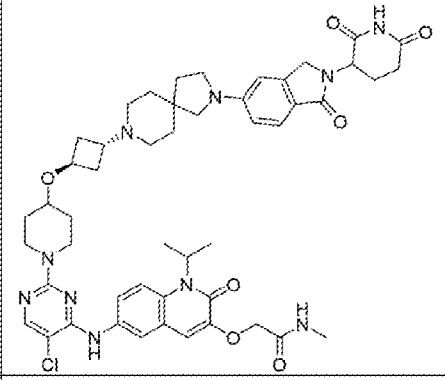
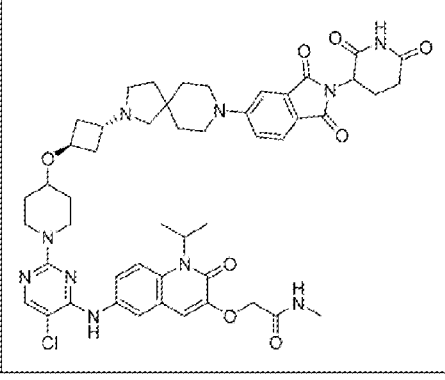
348		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	103
349		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

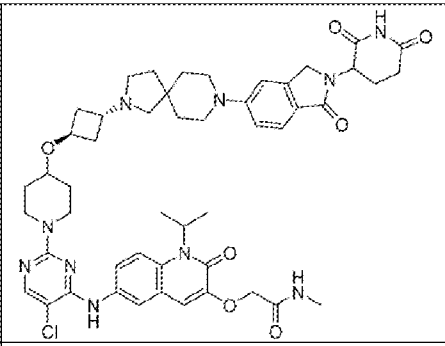
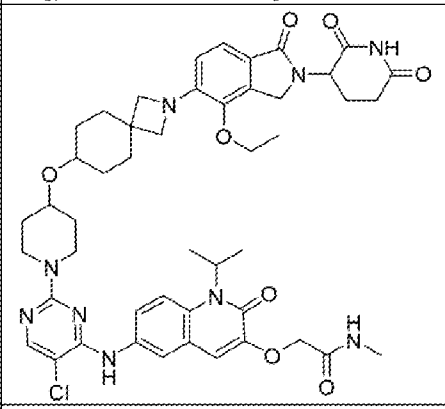
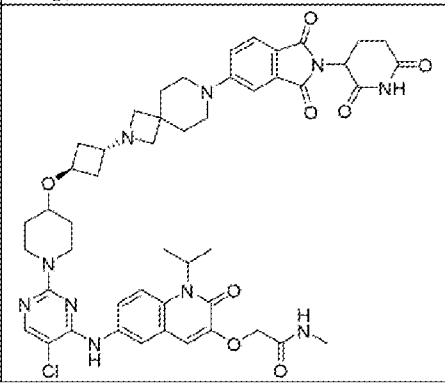
350		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
351		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
352		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид	162

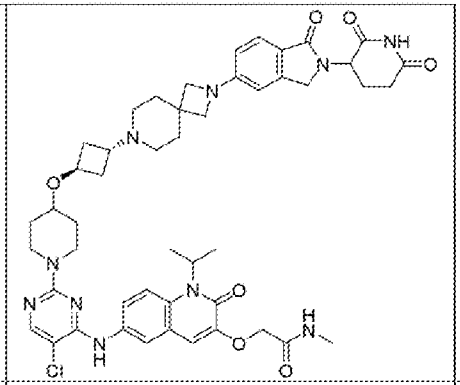
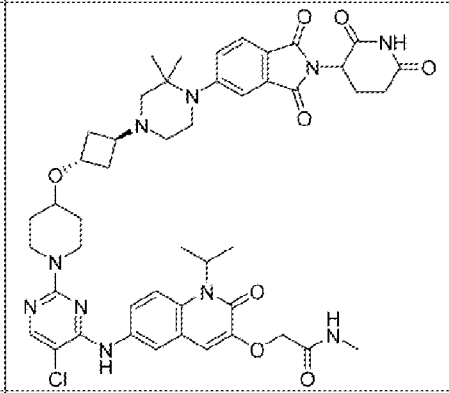
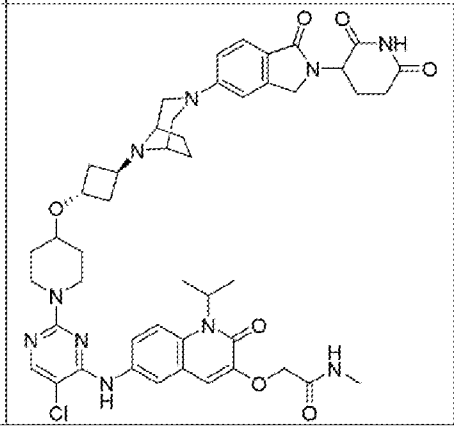
353		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
354		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

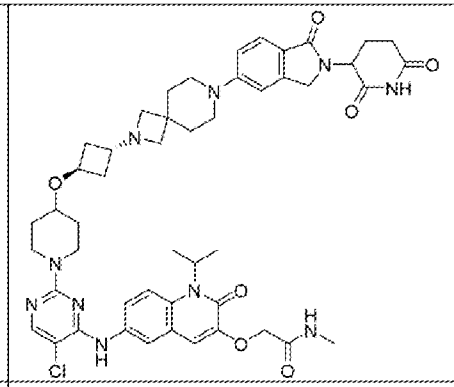
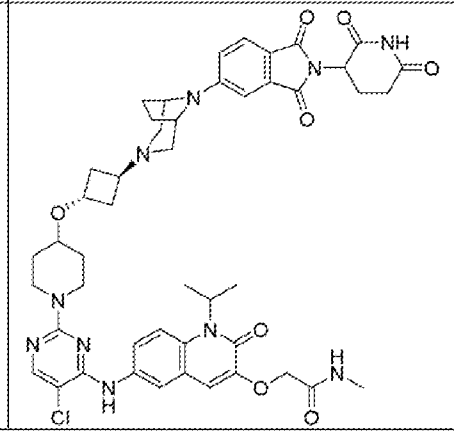
355		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
356		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
357		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

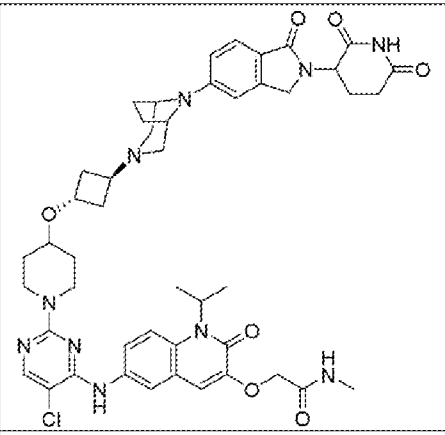
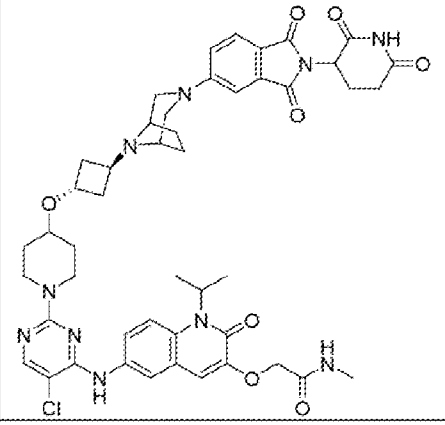
358		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38
359		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

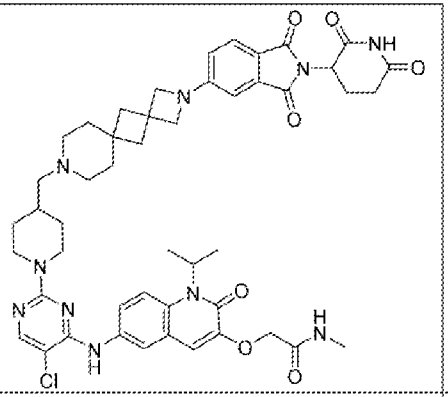
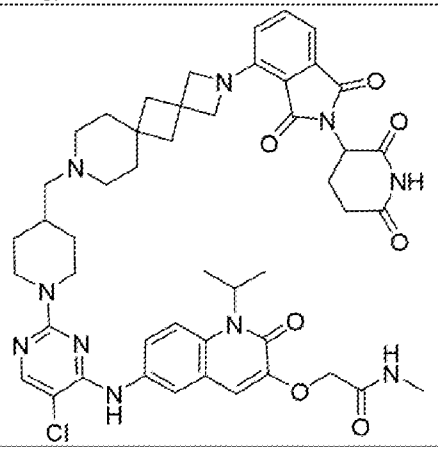
360		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
361		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
362		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

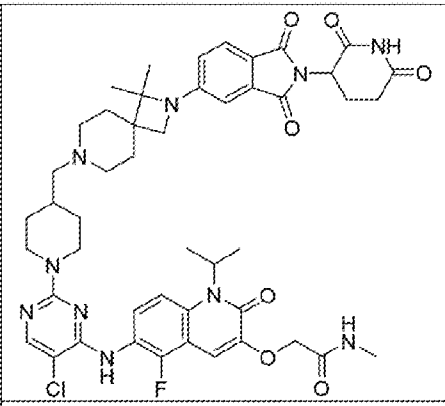
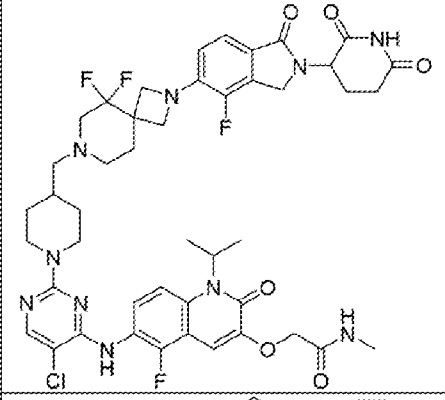
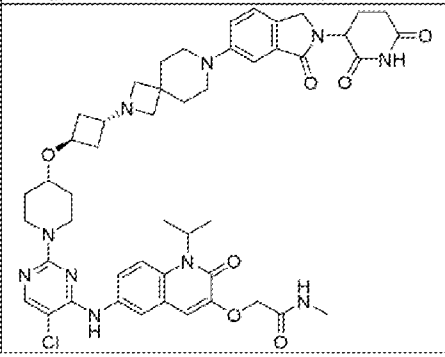
363		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
364		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	49
365		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

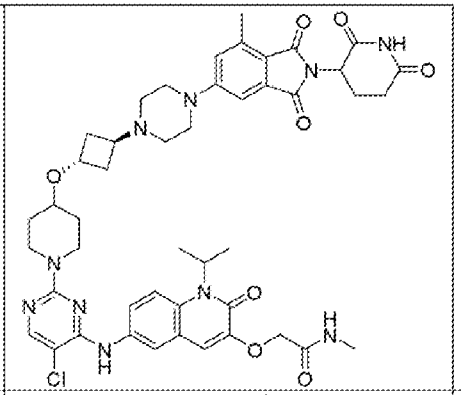
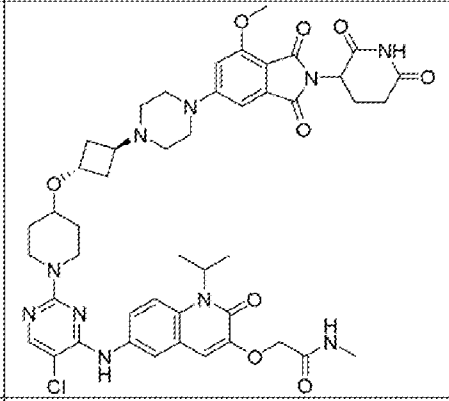
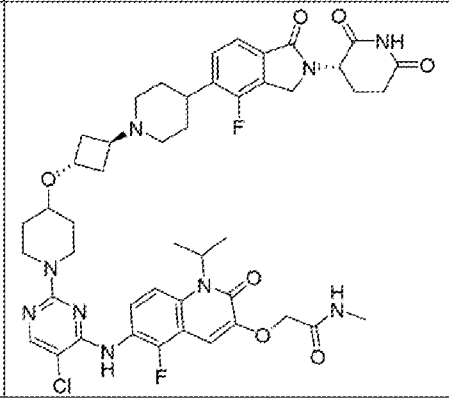
366		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
367		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
368		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

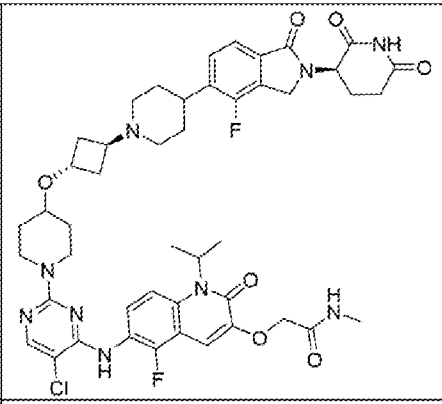
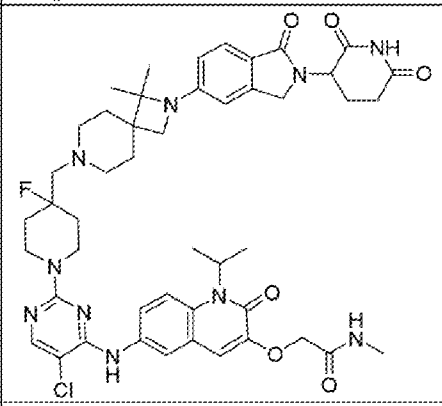
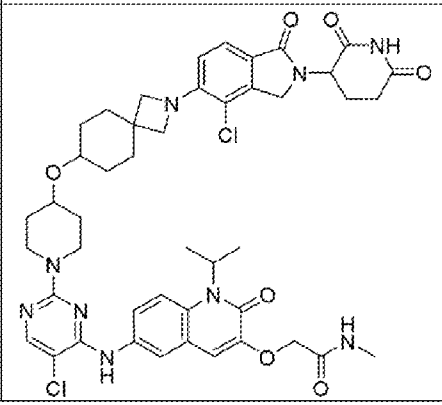
369		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
370		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

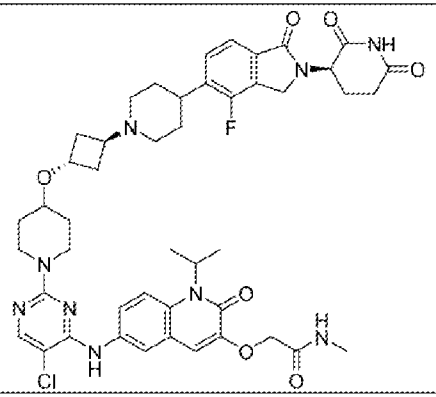
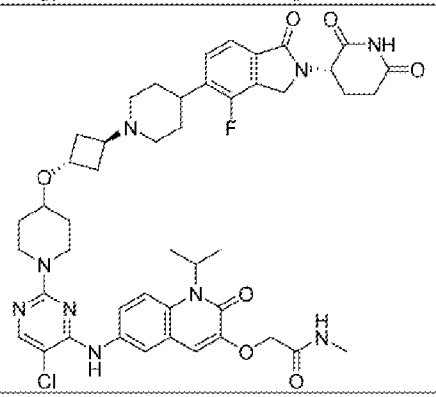
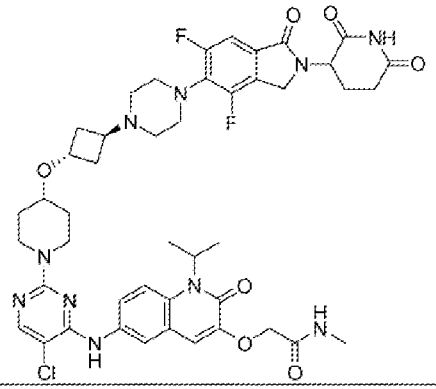
371		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
372		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

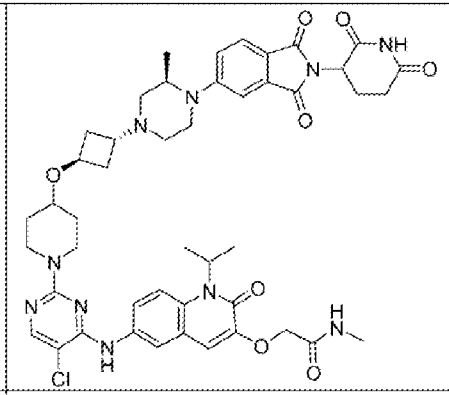
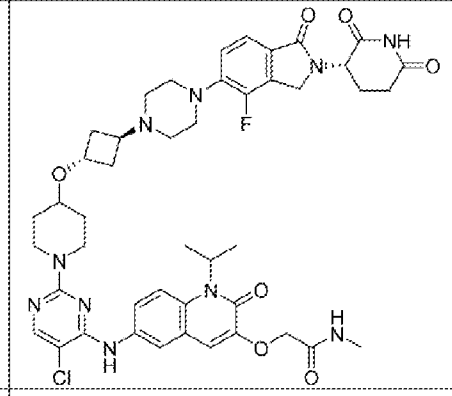
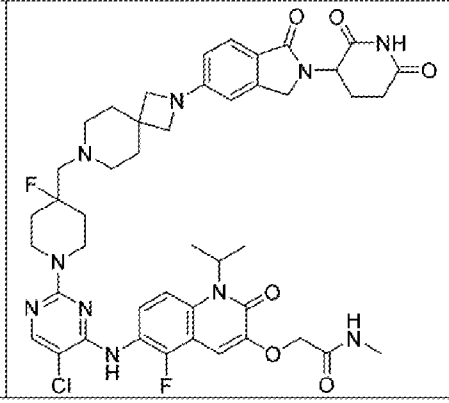
373		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38, 168
374		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38, 168

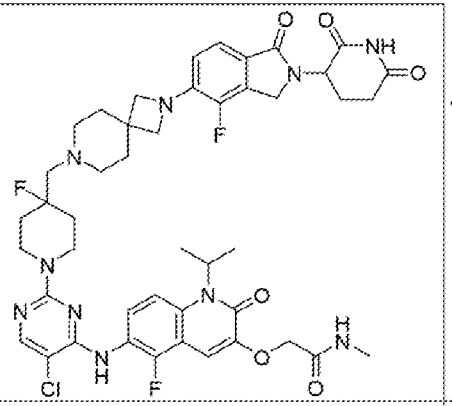
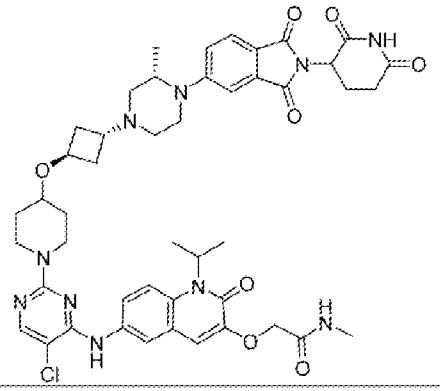
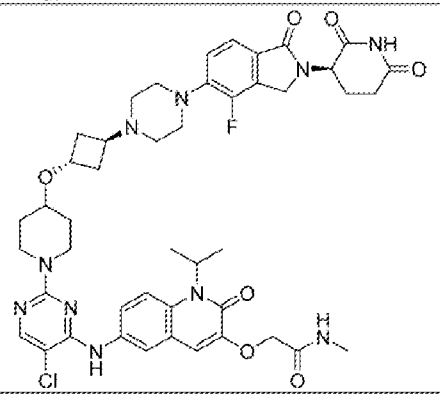
375		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	161, 162
376		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-5,5-дифтор-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	171
377		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

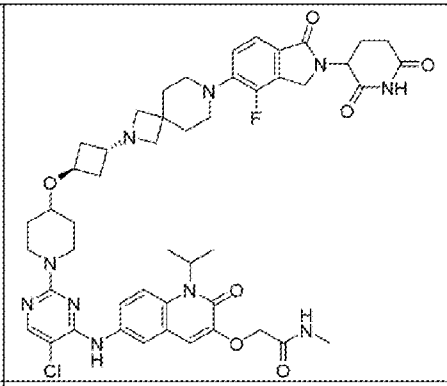
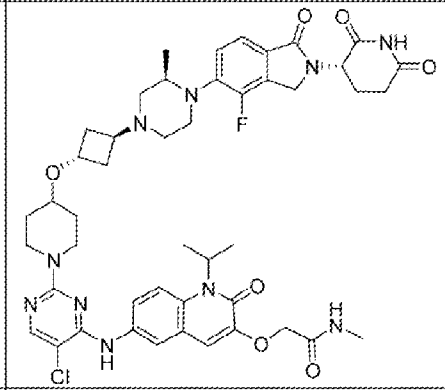
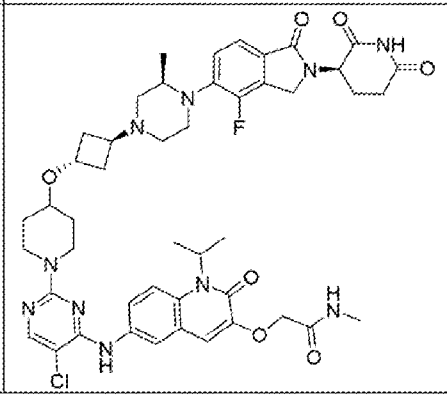
378		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
379		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
380		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	173

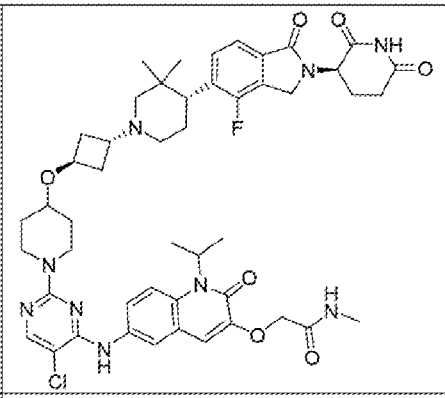
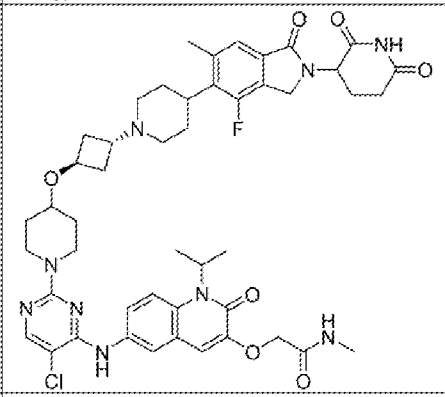
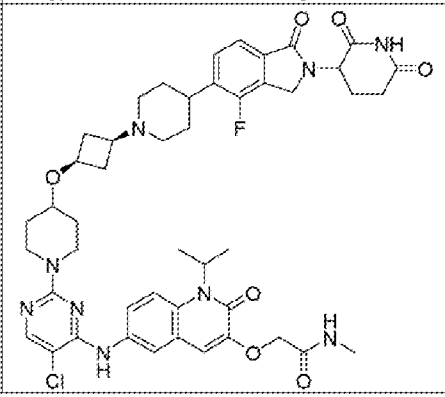
381		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	173
382		2-{[6-({5-Хлор-2-{4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,1-диметил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	51, 162
383		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	49, 181

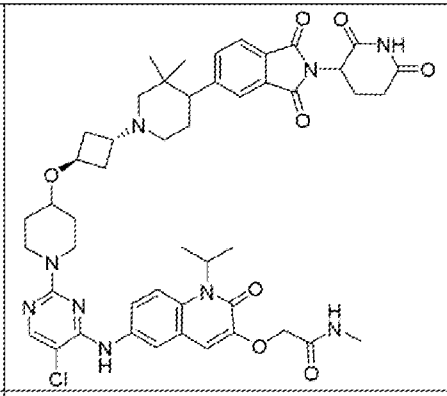
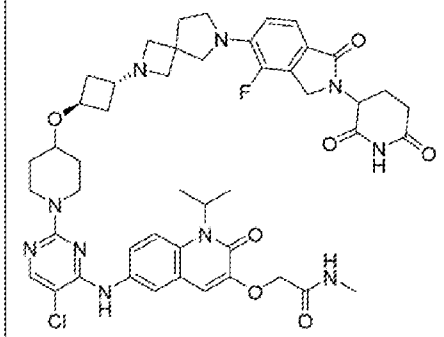
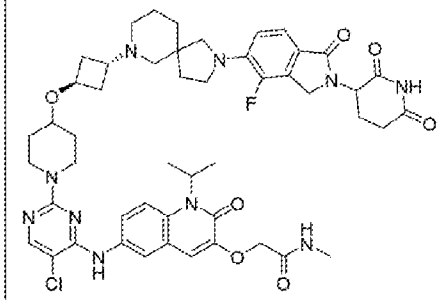
384		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81
385		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81
386		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	181

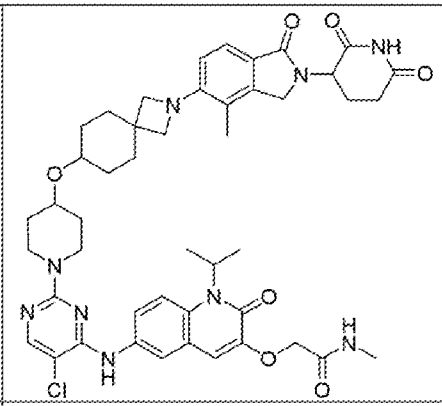
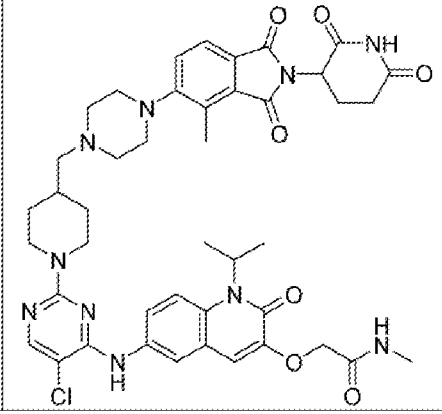
387		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
388		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
389		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	51, 171

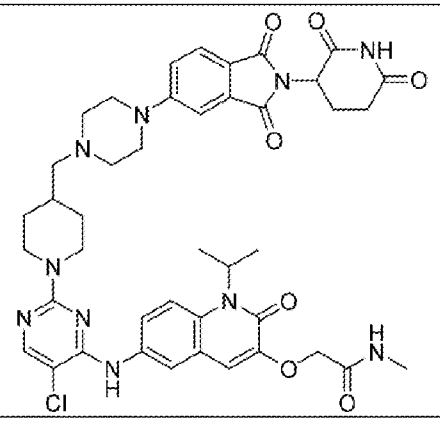
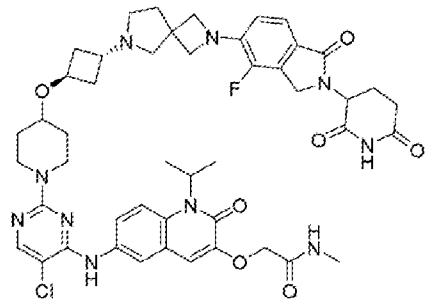
390		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	51, 171
391		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
392		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	175

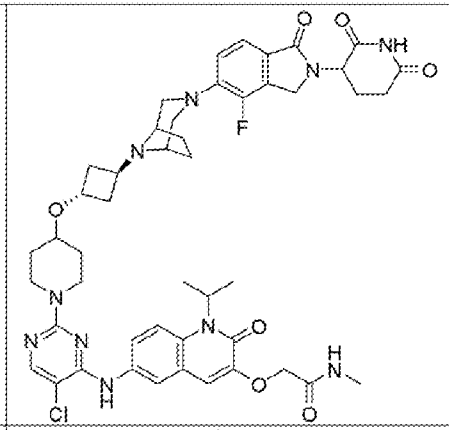
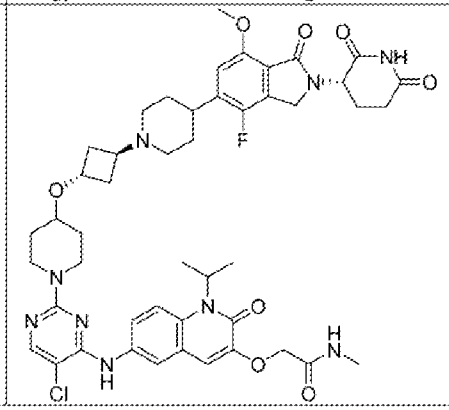
393		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
394		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	175
395		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	175

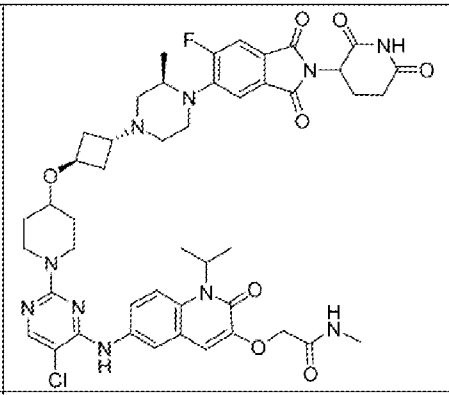
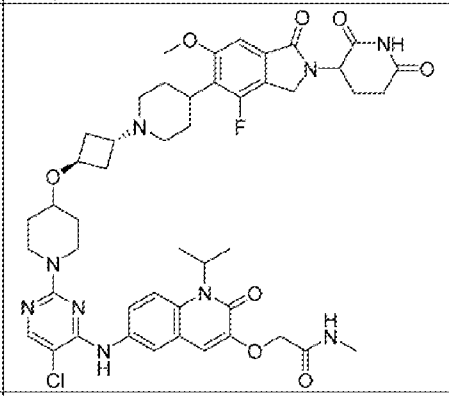
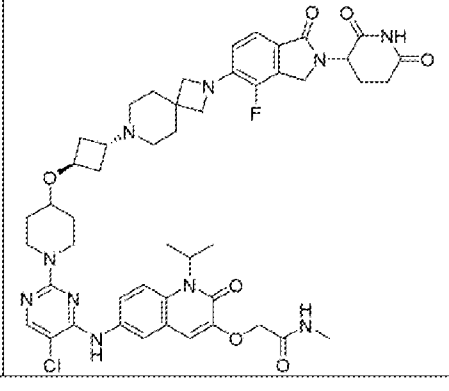
396		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-3,3-диметилпиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	209
397		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-6-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	208
398		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81

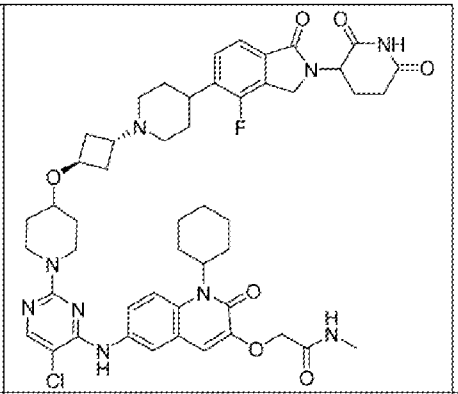
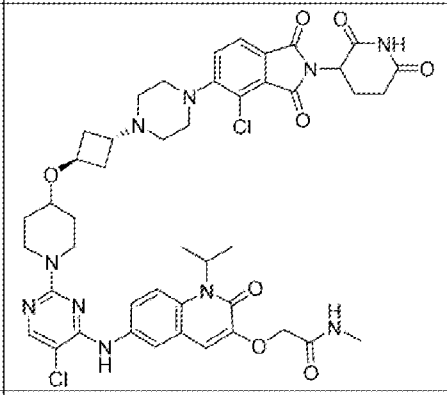
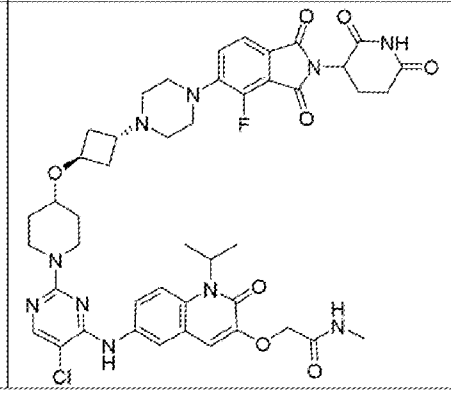
399		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	209
400		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
401		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

402		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	49
403		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38

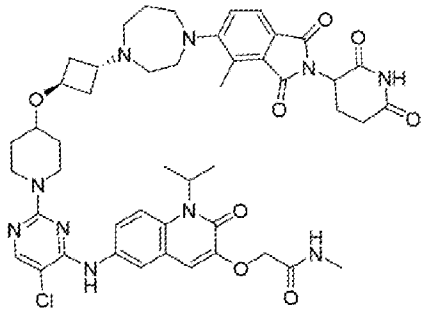
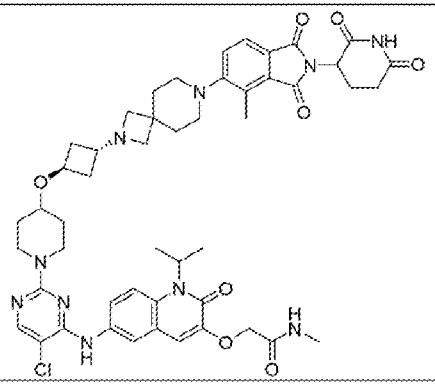
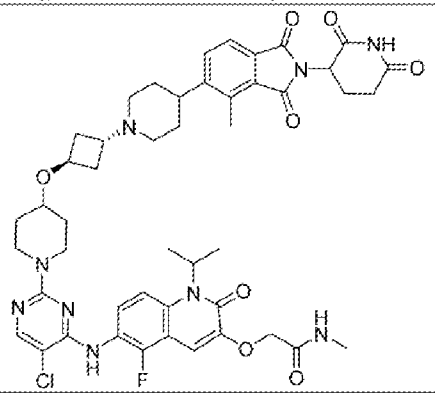
404		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	38
405		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

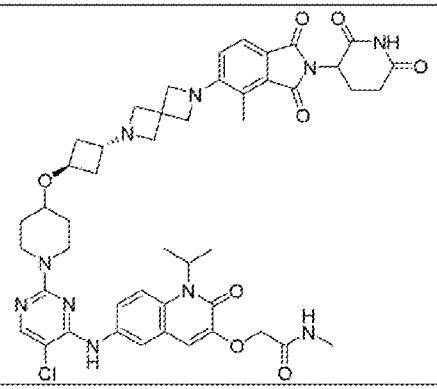
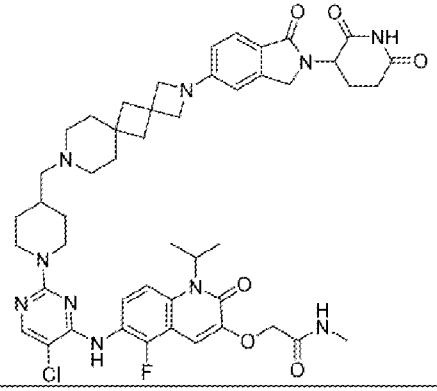
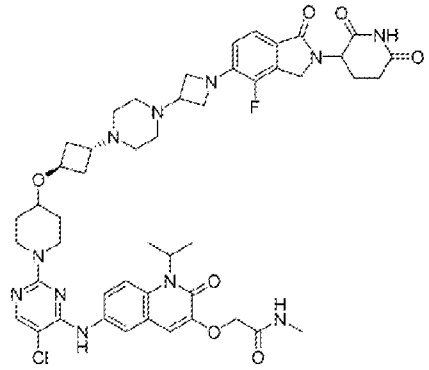
406		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164
407		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-4-фтор-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81

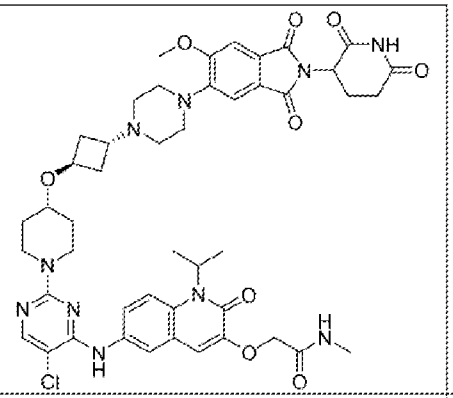
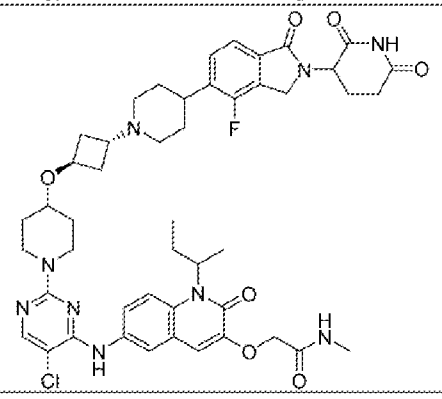
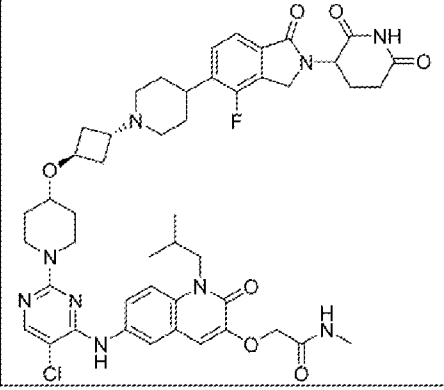
408		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{(3R)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	199
409		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-6-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81
410		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

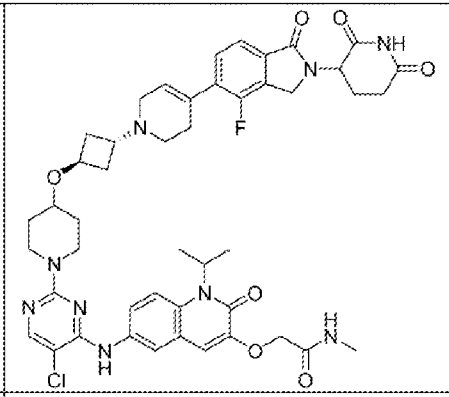
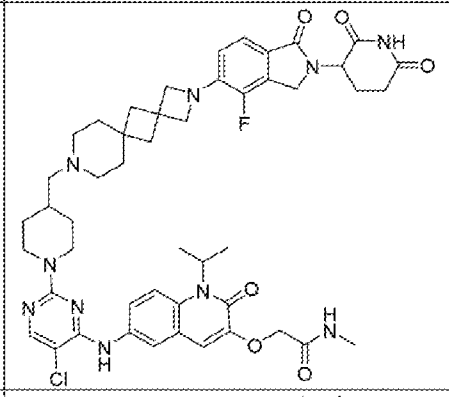
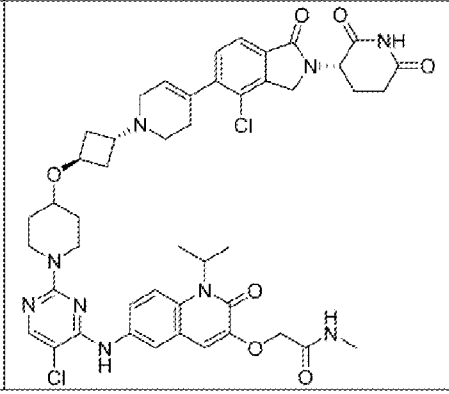
411		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-циклогексил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	190
412		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
413		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177

414		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
415		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиперазин-1-ил]циклобутокси}пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	192
416		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

417		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,4-диазепан-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
418		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
419		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	172

420		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
421		2-{[6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,9-диазадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-5-фтор-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид	161, 168
422		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]азетидин-3-ил}пиперазин-1-ил)циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	164

423		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	177
424		2-{[1-(Бутан-2-ил)-6-[(5-хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид	81
425		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-(2-метилпропил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81

426		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81
427			168
428			81

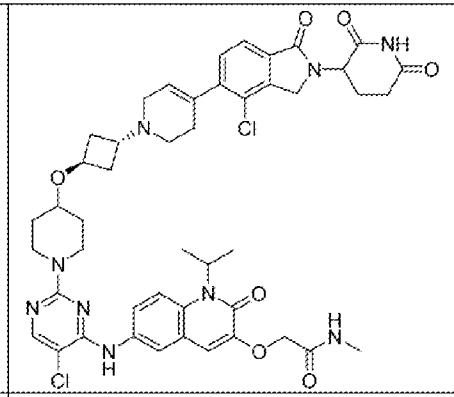
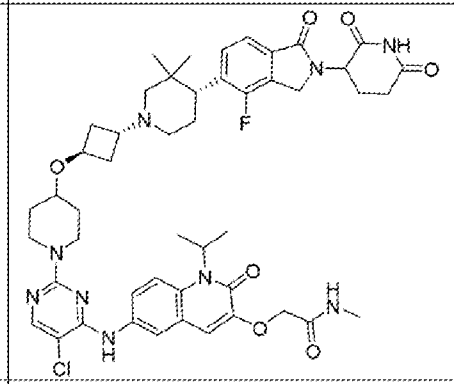
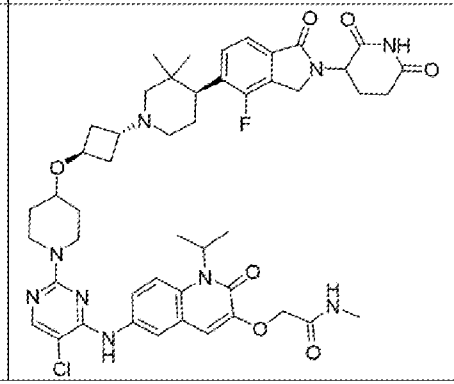
429		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	81
430		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	209
431		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид	210

Таблица 5. Параметры разрушения и характеристика иллюстративных бифункциональных соединений по настоящему изобретению

Соединение №	Молекулярная масса	Средняя наблюдаемая масса один [Два]	ЯМР	Категория среднего значения DC50 (нМ)*	Категория среднего значения Dmax (%)**
1	865,43			A	B
2	865,43			A	A
3	865,43	865.35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96—7,78 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,07—7,02 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,84—3,70 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,43—2,31 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,76 (s, 5H), 1,65—1,57 (m, 6H), 1,15 (s, 2H).	A	B
4	879,42	879,36	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19—8,01 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,50—5,20 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,53 (s, 2H) 3,70—3,48 (m, 5H), 2,92 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 5H), 2,27 (s, 2H), 2,04—1,97 (m, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 8H), 1,13 (s, 3H).	B	C
5	880,40	880,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03—7,99 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87—7,82 (m, 1H), 7,79—7,76 (m, 2H), 7,74—7,69 (m, 1H), 7,55—7,49 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37—4,27 (m, 2H), 4,20—4,05 (m, 3H), 3,25—3,22 (m, 2H), 3,02—2,95 (m, 2H), 2,92—2,80 (m, 2H), 2,77—2,70 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 3H), 2,20—2,10 (m, 2H), 2,08—1,95 (m, 3H), 1,85—1,75 (m, 6H), 1,72—1,60 (m, 2H), 1,43—1,30 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	A	A

6	865,43	865,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) *δ:* 10,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,07—7,00 (m, 3H), 5,54—5,12 (m, 1H), 5,03 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35—4,26 (m, 1H), 4,23—4,14 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,30—3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,94—2,54 (m, 12H), 2,41—2,27 (m, 1H), 2,02—1,92 (m, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,59—1,49 (m, 10H).	A	B
7	865,43	865,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) *δ:* 10,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,07—7,00 (m, 3H), 5,54—5,12 (m, 1H), 5,03 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35—4,26 (m, 1H), 4,23—4,14 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,30—3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,94—2,54 (m, 12H), 2,41—2,27 (m, 1H), 2,02—1,92 (m, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,59—1,49 (m, 10H).	A	A
8	893,49	893,7	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99—7,95 (m, 1H), 7,93—7,88 (m, 1H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,30—7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,65—5,00 (m, 2H), 4,75—4,65 (m, 1H), 4,64—4,56 (m, 2H), 4,55—4,47 (m, 3H), 2,97—2,85 (m, 2H), 2,77—2,65 (m, 8H), 2,63—2,52 (m, 4H), 2,47—2,40 (m, 3H), 2,03—1,67 (m, 6H), 1,65—1,60 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,17—1,05 (m, 2H), 0,90—0,85 (m, 6H).	A	A
9	909,44	909,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm) *δ:* 11,03 (br d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (br d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,12—7,08 (m, 1H), 7,06—7,01 (m, 2H), 5,82—5,05 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,10—3,99 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (br s, 4H), 2,91—2,78 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,61—2,51 (m, 2H), 2,46—2,41 (m, 1H), 2,36—2,32 (m, 3H), 2,13—2,06 (m, 2H), 1,99—1,93 (m, 1H), 1,86 (br d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,69 (br d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,35 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,87 (br d, *J* = 12,8 Гц, 2H)	A	C

10	909,44	909,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,85 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 2H), 7,74—7,67 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,01 (dd, *J*=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,93—3,80 (m, 7H), 3,64 (s, 3H), 2,94—2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,63—2,54 (m, 2H), 2,50—2,42 (m, 1H), 2,37 (br s, 4H), 2,21—2,04 (m, 2H), 2,03—1,93 (m, 1H), 1,89 (br d, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,77—1,67 (m, 2H), 1,62—1,40 (m, 9H), 1,01—0,84 (m, 2H)	B	B
11	879,42	879,4	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm) 11,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12—8,05 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94—7,85 (m, 2H), 7,68—7,65 (m, 2H), 7,32—7,29 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,13—5,12 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79—3,45 (m,7H), 2,87—2,83 (m, 3H), 2,65—2,61 (m, 6H), 2,51—2,50 (m, 2H), 2,08—1,55 (m, 8H),1,65—1,55 (m, 7H),1,11—1,35 (m, 3H).	B	A
12	865,43	865,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm) 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12—8,03 (m, 1H), 7,94—7,85 (m, 3H), 7,68—7,65 (m, 1H), 7,43—7,41 (m, 1H), 7,38—7,36 (m, 1H), 7,29—7,27 (m, 1H), 7,14—7,11 (m, 1H), 5,13—5,12 (m, 2H), 4,53—4,30 (m, 4H), 3,49—3,45 (m, 4H), 2,91—2,87 (m, 1H), 2,71—2,61 (m, 7H), 2,50—2,41 (m, 4H), 2,08—1,75 (m, 8H),1,65—1,55 (m, 9H), 1,11—1,35 (m, 3H).	A	B
13	853,42			A	A
14	865,43	865,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm) 10,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01—7,94 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,45—7,43 (m, 1H), 7,32—7,29 (m, 1H), 7,16—7,13 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,13—5,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46—4,25 (m, 2H), 3,62—3,53 (m, 4H), 3,43—3,32 (m, 5H), 3,24—3,23 (m, 1H), 3,19—3,15 (m, 6H), 2,97—2,91 (m, 4H), 2,06—2,00 (m, 4H), 1,79—1,37 (m,13H).	A	A
15	843,36	843,16 [845,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,42—7,39 (m, 1H), 7,24—7,22 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,87—2,90 (m, 1H), 2,77—2,74 (m, 2H), 2,67—2,66 (m, 3H), 2,51—2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,22—	A	B

			2,08 (m, 2H), 1,99—1,96 (m, 1H), 1,85—1,82 (m, 3H), 1,60—1,50 (m, 6H), 1,35—1,20 (m, 2H).		
16				D	A
17	883,42	883,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) 10,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96—7,93 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47—7,45 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60—6,58 (m, 2H), 5,05—5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26—4,21 (m, 4H), 3,23—3,21 (m, 4H), 2,93—2,90 (m, 1H), 2,66—2,50 (m, 11H), 1,98—1,94 (m, 6H),1,94—1,92 (m, 3H), 1,91—1,89 (m, 8H),1,76—1,75 (m,1H).	A	C
18	843,36	843,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,10—4,90 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40—4,21 (m, 2H), 4,00—3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,95—2,86 (m, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,00—1,80 (m, 4H), 1,70—1,55 (m, 7H), 1,35—1,20 (m, 2H).	A	B
19	878,43	878,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 10,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97—7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,56—7,47 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,17—5,11 (m, 1H), 4,55—4,51 (m, 4H), 3,62—3,55 (m, 4H), 3,43—3,36 (m, 1H), 3,08—2,72 (m, 4H), 2,68—2,50 (m, 6H), 2,00 (s, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,65—1,40 (m, 13H).	A	B
20	855,39	855,4	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6,ppm) 10,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,39—7,37 (m, 1H), 7,09—7,07 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,13—5,11 (m, 1H), 5,05—5,04 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,46—4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65—3,57 (m, 4H), 3,3,56—3,53 (m, 2H), 2,90—2,89 (m, 1H), 2,67—2,66 (m, 4H), 2,62—2,60 (m, 2H), 2,59—2,54 (m,5H), 2,51—2,50 (m,2H), 1,98—1,96 (m, 1H), 1,95—1,87 (m, 2H), 1,74—1,73 (m, 1H), 1,57—1,56 (m, 6H), 1,32—1,29 (m, 2H).	D	A
21	855,39	855,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,93–2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,40 (s,	A	C

			5H), 2,21 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,57 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).		
22	879,42	879,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 11,0 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75—3,60 (m, 6H), 3,36 (s, 4H), 2,95 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,88—2,80 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,04—1,97 (m, 1H), 1,77 (s, 8H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).	A	B
23	893,44	893,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) *δ*: 11,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (q, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85—7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,93—4,67 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3,60 (br s, 5H), 3,41 (s, 1H), 3,05—2,80 (m, 3H), 2,66 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,52 (m, 2H), 2,41—2,27 (m, 6H), 2,24—2,11 (m, 3H), 2,09—1,97 (m, 1H), 1,72 (br s, 6H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43 (br d, *J* = 5,6 Гц, 2H)	C	C
24	893,44	893,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) *δ*: 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,87—7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73—3,52 (m, 5H), 3,15 (s, 1H), 3,03—2,75 (m, 4H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,57 (m, 1H), 2,45—2,36 (m, 6H), 2,10—1,93 (m, 4H), 1,86—1,69 (m, 7H), 1,64—1,51 (m, 6H), 1,24 (s, 2H)	C	C
25	843,36	843,16 [845,16]		A	C
26	855,39	855,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,29 (s, 1H), 2,99—2,86 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,35—2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Гц, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,25—1,14 (m, 2H).	A	B

27	879,42	879,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm) 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99—7,92 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,47—7,44 (m, 1H), 7,35—7,32 (m, 1H), 7,18—7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,13—5,11 (m, 1H), 4,54—4,50 (m, 4H), 3,90—3,54 (m, 11H), 3,02—2,79 (m, 5H), 2,68—2,62 (m, 4H), 2,06—1,89 (m, 5H), 1,62—1,55 (m, 8H), 1,44—1,43 (m, 2H).	A	B
28	826,35	826,45	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$,ppm):δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,51—7,49 (m, 1H), 7,06—7,01 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,78–3,64 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 5H), 1,56 (m, 8H), 1,51 (m, 2H).	A	B
29	743,17	743,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,86—7,65 (m, 3H), 7,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,83—4,68 (m, 2H), 4,62—4,45 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,3 Гц, 4H), 2,96—2,80 (m, 1H), 2,65 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,62—2,59 (m, 1H), 2,12—1,97 (m, 2H), 1,68—1,55 (m, 2H), 1,54—1,41 (m, 4H).	B	B
30	855,35		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$, ppm): δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,11 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,29—3,22 (m, 2H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,67 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,59—2,52 (m, 2H), 2,09—1,99 (m, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,54—1,30 (m, 7H)	B	B
31	855,35		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$, ppm) δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82—7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,07 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,95—2,80 (m, 1H), 2,67 (d, J=4,4 Гц,	A	B

			3H), 2,57—2,53 (m, 2H),2,05—1,98 (m, 3H), 1,95 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,84 (d, *J*=10.0 Гц, 2H), 1.57 (d, *J*=7,2 Гц, 8H), 1,50—1,33 (m, 4H), 1,26—1,16 (m, 3H)		
32	729.15	729,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 11,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,15—8,04 (m, 2H), 8,02—7,93 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,82—4,72 (m, 2H), 4,62—4,38 (m, 4H), 3,50—3,42 (m, 5H), 2,96—2,82 (m, 1H), 2,70—2,53 (m, 4H), 2.10—2,00 (m, 1H), 1,92 (s, 4H).	B	B
33	773,20	773,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,79—7,66 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,81—4,72 (m, 2H), 4,63—4,49 (m, 4H), 4,33 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,67—3,49 (s, 1H), 2,99—2,80 (m, 1H), 2,79—2,61 (m, 5H), 2,46 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H).	C	C
34	893,49	893,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6* ppm) 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97—7,94 (m, 2H), 7,69—7,68 (m, 2H), 7,43—7,41 (m, 1H), 7,40—7,39 (m, 1H), 7,12—7,10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5,14—5,10 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,55—4,45 (m, 1H), 4,30—4,25 (m, 1H), 3,64—3,54 (m, 4H), 2,99—2,91 (m, 5H), 2,68—2,60 (m, 9H), 2,57—2,54 (m, 1H), 1,99—1,96 (m, 1H), 1,79—1,77 (m, 2H), 1,74—1,61 (m, 10H), 1,57—1,56 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).	A	B
35	829,29	829,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm):δ 11,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54—7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,93—2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,32 (m, 2H).	A	B
36	893,49		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm):δ 10,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H),	A	A

			8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,76—7,66 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 13,2, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,43—3,30 (m, 3H), 2,93 (s, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,61—2,52 (m, 3H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,79 (d, *J* = 12,2 Гц, 2H), 1,64 (d, *J* = 5,4 Гц, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,32—1,20 (m, 4H), 0,83 (s, 6H).		
37	895,42			A	B
38	915,40			A	B
39	879,42	879,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,85 (m, 3H), 7,81—7,75 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,79—4,57 (m, 3H), 4,56—4,23 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,89—2,80 (m, 3H), 2,70—2,61 (m, 8H), 2,47—2,31 (m, 2H), 2,31—2,29 (m, 2H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,95—1,82 (m, 2H), 1,80—1,69 (m, 3H), 1,62—1,56 (m, 6H), 1,30—1,12 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H).	A	B
40	893,44	893,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86—7,81 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,74—5,16 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,91 (br d, *J* = 11,6 Гц, 3H), 2,80—2,69 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,59 (br d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,40—2,28 (m, 7H), 2,18 (br d, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,08—2,00 (m, 1H), 1,89—1,75 (m, 4H), 1,72—1,61 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,49—1,38 (m, 2H)	B	B
41	893,44	893,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,92 (m, 2H), 7,87—7,82 (m, 1H), 7,80—7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,50—5,19 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,97—2,84 (m, 3H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Гц, 4H), 2,61 (br d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 2,43 (br s, 6H), 2,09—1,91 (m, 4H), 1,80 (br d, *J* = 1,6 Гц, 5H), 1,72—1,63 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,23 (s, 2H)	C	A

42	908,45			B	B
43	897,41		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm):δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,93—2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,03—1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (s, 5H), 1,57 (m, 8H).	B	B
44	897,41	897,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm):δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,93—2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,03—1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (s, 5H), 1,57 (m, 8H).	A	A
45	907,47	907,39	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J =2,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J =9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J =9,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J =8,2 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (d, J =2,1 Гц, 1H), 6,63 (dd, J =8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,05 (dd, J =12,8, 5,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J =12,3 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,95–2,81 (m, 1H), 2,79–2,65 (m, 5H), 2,62–2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,00 (d, J = 12,4 Гц, 1H),1,71 (s, 7H), 1,57 (d, J =6,8 Гц, 6H), 1,12–1,04 (m, 2H), 0,84 (s, 6H).	A	B
46	907,47	907,39	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dd, J= 15,5, 3,6 Гц, 2H), 7,77–7,66 (m, 2H), 7,54 (dd, J =8,5, 7,0 Гц, 1H), 7,12–7,02 (m, 2H), 6,76 (d, J =8,6 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,04 (dd, J=12,8,5,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J =12,4 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,94–2,81 (m, 1H), 2,73 (t, J =12,5 Гц, 5H), 2,67 (d, J =4,6 Гц, 2H), 2,42 (s, 4H), 1,99 (d, J =12,3 Гц, 1H), 1,70 (s, 7H), 1,57 (d, J =6,8 Гц, 6H), 1,09 (s, 2H), 0,84 (s, 6H).	A	A
47	879,42	879,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,91 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,99—7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,54—7,44 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (m, 2H), 5,36 (s,	A	B

			1H), 5,03 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,61—4,41 (m, 4H), 4,39—4,11 (m, 2H), 3,78—3,63 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,48—3,40 (m, 3H), 3,01—2,83 (m, 3H), 2,81—2,63 (m, 5H), 2,58—2,56 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 2,11—1,81 (m, 6H), 1,79—1,31 (m, 11H).		
48	879,42	879,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—1,90 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,78—7,66 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,59—4,46 (m, 4H), 4,40—4,30 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,98—2,71 (m, 5H), 2,70—2,60 (m, 3H), 2,47—2,39 (m, 3H), 2,34—2,27 (m, 3H), 2,25—1,93 (m, 6H), 1,88—1,79 (m, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,25 (s, 1H), 1,06 (d, *J* = 12,3 Гц, 2H).	A	B
49	866,42	866,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,86 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,54—6,39 (m, 2H), 5,48—5,11 (m, 1H), 5,02 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,37—4,25 (m, 1H), 4,21—4,13 (m, 1H), 4,12—4,01 (m, 2H), 3,74—3,65 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 9,6 Гц, 4H), 3,56—3,46 (m, 1H), 2,98—2,82 (m, 1H), 2,68—2,67 (m, 3H), 2,33—2,32 (m, 2H), 1,98—1,73 (m, 8H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 9H), 1,44—1,31 (m, 4H)	A	B
50	877,40			A	B
51	883,42			A	B
52	883,42			A	A
53	893,49	893,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,78—7,67 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65—6,55 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,03 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,70—4,41 (m, 4H), 4,29 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 4,18 (dd, *J* = 16,7, 5,7 Гц, 1H), 3,22 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,98—2,85 (m, 1H), 2,79—2,64 (m, 8H), 2,60—2,51 (m, 5H), 2,05—1,85 (m, 4H), 1,84—1,76 (m, 4H), 1,68—1,51 (m, 7H), 1,18—1,08 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 3,2 Гц, 6H).	A	B
54	879,42	879,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H),	A	C

			8,05 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,5 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65—6,57 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,62—4,41 (m, 4H), 4,31 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 3,46—3,33 (m, 6H), 3,18—3,03 (m, 2H), 2,98—2,80 (m, 3H), 2,67 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,42—2,38 (m, 3H), 2,10—1,80 (m, 5H), 1,70—1,50 (m, 9H), 1,15—1,04 (m, 2H).		
55	893,44			D	A
56	893,44			D	A
57	862,96	862,39	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, ppm) 11,06 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,02—8,00 (m, 2H), 7,99—7,95 (m, 1H), 7,75—7,74 (m, 1H), 7,70—7,68 (m, 1H), 7,64—7,62 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78—6,77 (m, 1H), 6,66—6,63 (m, 1H), 5,05—5,04 (m, 1H), 4,54—4,51 (m, 2H), 4,50—4,48 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,87—2,84 (m, 3H), 2,68—2,67 (m, 3H), 2,54—2,52 (m, 2H), 2,50—2,49 (m, 1H), 2,33—2,32 (m, 4H), 2,12—2,11 (m, 2H), 2,10—2,01 (m, 1H), 1,77—1,76 (m, 7H), 1,57—1,56 (m, 6H), 1,15—1,01 (m, 2H).	B	B
58	893,49	893,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm)δ: 10,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 7,76—7,66 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,07—6,99 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,75—3,65 (m, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,97—2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,97 (s, 1H), 1,72 (s, 7H), 1,57 (s, 6H), 1,11 (s, 2H), 0,85 (s, 6H).	A	A
59	893,49	893,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,54—6,44 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 13,4, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 4,17 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (d, *J* = 12,6 Гц, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Гц, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,72 (s, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,09 (d, *J* = 13,2 Гц, 2H), 0,85 (s, 6H).	A	B
60	879,42	879,3	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*$_6$, ppm): *δ* 10,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H),	A	B

			7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70—6,53 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,92 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Гц, 1H), 4,59—4,45 (m, 4H), 4,34—4,13 (m, 2H), 3,51—3,43 (m, 2H) 3,41—3,37 (m, 3H), 3,18—3,09 (m, 2H), 2,97—2,80 (m, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,41—2,28 (m, 2H), 2,15—1,90 (m, 7H), 1,70—1,54 (m, 9H), 1,18—0,98 (m, 2H).		
61	866,42	866,6	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm): *δ*: 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (t, *J* = 3,6 Гц, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,54—5,17 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49—4,41 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,15—4,01 (m, 2H), 3,75—3,62 (m, 5H), 3,50 (br t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,30—3,25 (m, 2H), 2,99—2,87 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 1H), 2,47—2,39 (m, 1H), 2,03—1,86 (m, 3H), 1,85—1,70 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 8H), 1,36 (br dd, *J* = 9,2, 12,4 Гц, 4H)	A	B
62	925,46	925,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,09 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,79—7,61 (m, 3H), 7,41—7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,55—5,18 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32—4,17 (m, 2H), 3,31 (br s, 2H), 3,29—3,16 (m, 6H), 2,94—2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,64—2,54 (m, 6H), 2,09—1,96 (m, 1H), 1,94—1,80 (m, 2H), 1,58 (br d, *J* = 6,8 Гц, 12H), 1,53—1,44 (m, 4H)	A	A
63	925,46		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 10,94 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,75—7,65 (m, 3H), 7,42—7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,45—5,05 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,73—3,60 (m, 4H), 3,57—3,47 (m, 2H), 3,31—3,29 (m, 2H), 3,17—3,06 (m, 2H), 2,95—2,81 (m, 1H), 2,71—2,64 (m, 4H), 2,63—2,56 (m, 4H), 2,10—1,75 (m, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,37 (m, 8H).	B	B
64	883,42	883,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,75—7,66 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,97—	A	B

			5,10 (m, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,53—4,45 (m, 2H), 4,32—4,26 (m, 1H), 4,21—4,13 (m, 1H), 3,77—3,73 (m, 4H), 2,97—2,79 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,61—2,54 (m, 1H), 2,40—2,21 (m, 5H), 2,11 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,00—1,92 (m, 1H), 1,81—1,68 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,05—0,95 (m, 2H).		
65	893,40	893,45	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96—7,92 (m, 3H), 7,76—7,70 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,16—5,14 (m, 1H), 4,54—4,51 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,88—2,84 (m, 2H), 2,73—2,70 (m, 6H), 2,68—2,66 (m,1H), 2,33—2,32 (m, 4H), 2,16—2,15 (m, 2H), 1,88—1,78 (m, 4H), 1,77—1,74 (m, 3H), 1,58—1,56 (m, 7H), 1,04—1,01 (m, 2H).	D	A
66	879,42	879,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (dd, *J*=9,1, 3,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=3,8 Гц, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,03 (ddd, *J*=13,2, 4,9, 3,0 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=2,6 Гц, 2H), 4,30 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,70 (m, 9H), 3,66 (s, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,90 (t, *J*=15,1 Гц, 1H), 2,67 (dd, *J*=6,6, 4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,90—2,01 (s, 4H), 1,98–1,81 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,70–1,54 (m, 6H).	A	C
67	797,31	797,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,94 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32—4,20 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,68—3,64 (m, 7H), 2,85 (m, 3H), 2,70—2,50 (m, 4H), 2,39—2,38 (m, 5H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,19 (m, 2H).	A	B
68	871,41	871,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6， ppm):δ 10,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,79—7,65 (m, 2H), 7,45—7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,13—5,01 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,37—4,24 (m, 2H), 3,62—3,54 (s, 6H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 7H), 2,55 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,58 (m, 6H), 1,40 (m, 3H), 0,91 (m, 7H).	A	B

69	866,42	866,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,95 (br d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,89 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75—6,62 (m, 2H), 5,67—5,20 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,60—4,50 (m, 2H), 4,34—4,26 (m, 1H), 4,22—4,14 (m, 1H), 4,12—4,01 (m, 2H), 3,73—3,63 (m, 1H), 3,55 (d, J = 10,0 Гц, 4H), 3,52—3,46 (m, 1H), 2,98—2,81 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,62—2,54 (m, 1H), 2,41—2,29 (m, 2H), 2,03—1,93 (m, 1H), 1,91—1,71 (m, 6H), 1,57 (d, J = 7,2 Гц, 8H), 1,44—1,29 (m, 4H)	A	B
70	866,42	866,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,62—5,09 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,36—4,27 (m, 1H), 4,25—4,15 (m, 1H), 4,13—4,02 (m, 2H), 3,85—3,73 (m, 4H), 3,71—3,63 (m, 1H), 3,54—3,44 (m, 1H), 2,95—2,78 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,58 (br dd, J = 2,8, 16,8 Гц, 1H), 2,40—2,29 (m, 2H), 2,04—1,90 (m, 1H), 1,89—1,70 (m, 6H), 1,60—1,47 (m, 8H), 1,44—1,27 (m, 4H)	B	B
71	883,42	883,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,96 (s, 1H), 8,69—8,69 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,88 (m, 2H), 7,77—7,65 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,54—5,06 (m, 1H), 5,06—4,90 (m, 1H), 4,60—4,46 (m, 4H), 4,43 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,02—2,79 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,43—2,33 (m, 5H), 2,15 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 2,00—1,92 (m, 1H), 1,84—1,69 (m, 7H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,11—0,97 (m, 2H).	A	B
72	910,47	910,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,59—5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,70—4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50—4,42 (m, 1H), 4,24—4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27—3,19 (m, 2H), 3,05—2,86 (m,	A	B

			4H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,65—2,59 (m, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,04—19,6 (m, 3H), 1,88—1,76 (m, 4H), 1,72—1,66 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,43—1,33 (m, 2H)		
73	929,47			A	B
74	893,49	893,42	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,95 (t, *J*=2,9 Гц, 2H), 7,76–7,65 (m, 2H), 7,46 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,58 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,20 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,90 (t, *J*=14,6 Гц, 1H), 2,66 (t, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,55 (d, *J*=6,3 Гц, 7H), 1,98–1,85 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=6,9 Гц, 13H), 1,43 (q, *J*=12,1, 11,6 Гц, 1H), 0,92 (dd, *J*=8,0, 3,1 Гц, 6H).	A	C
75	865,43	865,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,03 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,30 (d, *J*=16,7 Гц, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,3 (s, 1H), 3,21 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 2,94–2,82 (m, 1H), 2,67 (dd, *J*=4,7, 2,3 Гц, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,41 (s, 9H), 1,86 (ddd, *J*=20,9, 12,6, 6,6 Гц, 5H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 8H), 1,34 (d, *J*=8,7 Гц, 3H).	A	B
76	871,41	871,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,77—7,65 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80—6,71 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,96—2,82 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,60—2,54 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,88 (s, 6H).	A	B
77	883,45	883,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6,ppm)δ: 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,77—7,65 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,05—4,95 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,1 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79—3,61 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 12,2 Гц, 2H),	A	B

			2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,55 (d, *J* = 4,9 Гц, 5H), 2,32—2,24 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,40—1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).		
78	883,45	883,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—7,92 (m, 2H), 7,72—7,70 (m, 2H), 7,37—7,35 (m, 1H), 7,08—7,05 (m, 2H), 5,07—5,04 (m, 1H), 4,54—4,51 (m, 2H), 4,49—4,45 (m, 1H), 4,32—4,28 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61—3,55 (m, 6H), 2,95—2,85 (m, 1H), 2,66—2,62 (m, 5H), 2,62—2,59 (m, 2H), 2,52—2,51 (m, 4H), 2,50—2,49 (m, 1H), 1,98—1,98 (m, 1H), 1,87—1,84 (m, 2H), 1,77—1,74 (m, 1H) 1,58—1,56 (m, 6H), 1,54—1,41 (m, 2H), 0,99—0,89 (m, 6H).	A	C
79	898,43	898,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99—7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,50—7,43 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,64—5,18 (m, 1H), 5,16—5,05 (m, 1H), 4,61—4,50 (m, 2H), 4,47—4,39 (m, 1H), 4,33—4,26 (m, 1H), 4,22—4,16 (m, 1H), 4,15—4,07 (m, 2H), 3,57—3,50 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,02 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 2,94—2,86 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,58 (m, 2H), 2,42—2,36 (m, 2H), 2,21—2,14 (m, 2H), 2,03—1,98 (m, 2H), 1,86—1,79 (m, 4H), 1,77—1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,34 (m, 2H).	A	B
80	883,42	883,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,90 (m, 2H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,20 (d, *J*= 11,2 Гц, 1H), 5,60—5,10 (m, 1H) 4,98 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,51—4,45 (m, 2H), 4,33—4,26 (m, 1H), 4,20—4,12 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,95—2,75 (m, 3H), 2,68 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,62—2,53 (m, 2H), 2,38—2,50 (m, 5H), 2,15—2,05 (m, 2H), 2,00—1,87 (m, 1H), 1,78—1,68 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,10—0,90 (m, 2H).	A	B
81	898,43	748,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,61—7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,58—5,15 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H),	A	B

			4,59—4,50 (m, 3H), 4,37 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,24—4,06 (m, 3H), 3,56—3,51 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,01 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 2,97—2,82 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,60 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 2,46—2,39 (m, 1H), 2,21—2,13 (m, 2H), 2,05—1,96 (m, 3H), 1,87—1,79 (m, 4H), 1,78—1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,34 (m, 2H).		
82	911,48	911,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10,97 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01—7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,45—7,37 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59—5,14 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45—4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,29—3,13 (m, 3H), 3,09—2,81 (m, 5H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,53 (br s, 3H), 2,04—1,93 (m, 1H), 1,91—1,78 (m, 2H), 1,75—1,52 (m, 12H), 1,48 (br s, 4H), 1,30—1,19 (m, 2H)	A	A
83	909,44	909,19 [911,19]		A	B
84	883,42	883,20 [885,20]		A	A
85	895,46	895,22 [897,22]		A	B
86	883,42	883,20 [885,20]		A	B
87	883,42	883,20 [885,20]		A	B
88	895,46	895,22 [897,22]		A	C
89	871,41	871,20 [873,20]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—7,92 (m, 2H), 7,72—7,70 (m, 2H), 7,47—7,45 (m, 1H), 7,17—7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,54—4,51 (m, 2H), 4,49—4,45 (m, 1H), 4,32—4,28 (m, 1H), 3,61—3,55 (m, 6H), 2,90—2,78 (m, 1H), 2,75—2,72 (m, 2H), 2,66—2,61 (m,4H), 2,54—	A	B

			2,49 (m, 4H), 2,43—2,40 (m, 2H), 1,98—1,88 (m, 1H), 1,87—1.64 (m, 3H), 1,58—1,56 (m, 6H), 1,54—1,41 (m, 2H), 0,99—0,89 (m, 6H).		
90	901,41	901,19 [903,19]		A	B
91	915,40	915,16 [917,16]		A	B
92	898,43	898,19 [900,19]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97—7,87 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, *J*= 11,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,70—5,10 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H) 4,47—4,40 (m, 1H), 4,34—4,25 (m, 1H), 4,20—4,05 (m, 3H), 3,57—3,47 (m, 1H), 3,27—3,17 (m, 2H), 3,01—2,95 (m, 2H), 2,93—2,75 (m, 2H), 2,68 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,53 (m, 2H), 2,42—2,30 (m, 1H), 2,20—2,10 (m, 2H), 2,03—1,95 (m, 3H), 1,85—1,72 (m, 6H), 1,70—1,62 (m, 2H),1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,30 (m, 2H).	A	A
93	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,83—7,78 (m, 1H), 7,70 (dd, *J*=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J*=8,0, 13,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (dd, *J*=3,6, 8,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,07 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,50—4,41 (m, 3H), 4,38 (br d, *J*=10,0 Гц, 2H), 3,66—3,60 (m, 2H), 3,57—3,48 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,84—2,80 (m, 1H), 2,57—2,48 (m, 1H), 2,23—2,07 (m, 6H), 1,97—1,81 (m, 6H), 1,72 (d, *J*=6,8 Гц, 8H), 1,33 (br d, *J*=17,6 Гц, 3H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 2H)	D	A
94	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99—7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,26—7,14 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,51—5,15 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,44—4,35 (m, 1H), 4,32—4,15 (m, 3H), 3,32 (s, 5H), 3,21 (br t, *J* = 11,6 Гц, 2H), 2,98—2,82 (m, 5H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,60 (br d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,56 (br d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 2,47—2,41 (m, 2H), 2,03—1,94 (m, 1H), 1,92—1,82 (m, 2H), 1,74—1,66 (m, 1H), 1,57 (br d, *J* = 6,8 Гц, 8H), 1,50 (br d, *J* = 1,6 Гц, 6H).	A	B

95	911,48	911,23 [913,22]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,98 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,92 (m, 2H), 7,77—7,62 (m, 2H), 7,49—7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,60—5,16 (m, 1H), 5,15—5,07 (m, 1H), 4,59—4,51 (m, 2H), 4,49—4,40 (m, 1H), 4,35—4,24 (m, 1H), 3,64 (br s, 5H), 3,45 (br s, 1H), 3,26—3,17 (m, 4H), 3,08—2,82 (m, 4H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,05—1,68 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,51—1,37 (m, 8H)	A	B
96	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,92 (m, 2H), 7,77—7,66 (m, 2H), 7,47—7,40 (m, 1H), 7,37—7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,59—5,16 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,62—4,49 (m, 3H), 4,44—4,33 (m, 1H), 3,74—3,56 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,27—3,05 (m, 4H), 2,99—2,85 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,55 (m, 2H), 2,02—1,69 (m, 5H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,54—1,46 (m, 4H), 1,45—1,34 (m, 4H)	A	B
97	911,43	911,19 [913,19]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02—7,90 (m, 2H), 7,87—7,82 (m, 1H), 7,81—7,75 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,56—5,18 (m, 1H), 5,17—5,10 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,29—4,16 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,24—3,13 (m, 2H), 2,95—2,84 (m, 4H), 2,80 (br d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,73—2,66 (m, 4H), 2,65—2,53 (m, 4H), 2,11—2,01 (m, 1H), 1,92—1,75 (m, 6H), 1,74—1,61 (m, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Гц, 6H)	A	B
98	866,42	866,18 [868,18]		A	C
99	883,42	883,18 [885,18]		A	B
100	919,40	919,16 [921,16]		A	B
101	931,44	931,17 [933,17]		A	B
102	901,41	901,17		A	B

		[903,17]			
103	910,47	910,20 [912,20]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,56—5,52 (m, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37—4,29 (m, 1H), 4,25—4,08 (m, 4H), 3,90—3,84 (m, 3H), 3,59—3,40 (m, 1H), 3,29—3,16 (m, 2H), 3,07 (br d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,01—2,84 (m, 2H), 2,71—2,53 (m, 4H), 2,48—2,35 (m, 1H), 2,33—2,32 (m, 1H), 2,23—2,10 (m, 2H), 2,04 (br s, 2H), 2,00—1,89 (m, 2H), 1,89—1,68 (m, 7H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,37 (m, 2H).	A	B
104	853,42	853,21 [855,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,77—7,68 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,6 Гц, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,94—2,85 (m, 1H), 2,77—2,63 (m, 6H), 2,61 (s, 4H), 2,55 (s, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,78 (d, *J* = 11,8 Гц, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,38 (d, *J* = 12,9 Гц, 2H), 0,92 (s, 6H).	A	B
105	843,36	843,17 [845,17]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm): δ 10,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2, 1H), 6,94 (d, *J* = 12,2, 1H), 5,11 (d, *J* = 13,2, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,45 (d, *J* = 11,4 Гц, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 10,8, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,59—2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 5H), 2,21 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,83—1,77 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,25 (d, *J* = 13,2 Гц, 2H).	A	B
106	901,41	901,19 [903,19]		A	B
107	923,47	923,19 [925,19]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,73—7,67 (m, 2H), 7,67—7,62 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,71—6,59 (m, 1H), 5,64—5,17 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,15—4,02 (m,	A	B

			4H), 3,93—3,76 (m, 3H), 3,74—3,59 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,95—2,81 (m, 1H), 2,69—2,67 (m, 3H), 2,64—2,58 (m, 2H), 2,16 (br s, 3H), 2,04—1,94 (m, 3H), 1,86—1,78 (m, 2H), 1,68—1,61 (m, 2H), 1,61—1,55 (m, 6H), 1,41—1,14 (m, 7H)		
108	923,47	923,20 [925,19]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) ppm *δ:* 11,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (br s, 2H), 7,69 (br s, 2H), 7,62—7,44 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,54—5,14 (m, 1H), 5,09—4,99 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,35—4,20 (m, 2H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,98—3,84 (m, 2H), 3,79—3,59 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94—2,76 (m, 1H), 2,68—2,66 (m, 3H), 2,63—2,56 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02—1,93 (m, 3H), 1,86—1,76 (m, 2H), 1,68—1,60 (m, 2H), 1,59—1,54 (m, 6H), 1,40—1,16 (m, 7H)	A	B
109	929,47	929,20 [931,20]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,04—6,97 (m, 3H), 5,67—5,24 (m, 1H), 5,12 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47—4,37 (m, 1H), 4,32—4,22 (m, 1H), 3,67—3,60 (m, 4H), 3,30—3,20 (m, 3H), 3,07—2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,47—2,40 (m, 2H), 2,05—1,90 (m, 3H), 1,89—1,70 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,40 (m, 9H).	A	B
110	922,48	922,20 [924,20]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 11,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (br s, 2H), 7,88—7,80 (m, 1H), 7,78—7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,62—5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,3, 13,1 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,19—3,90 (m, 2H), 3,75—3,49 (m, 2H), 3,12—2,78 (m, 3H), 2,65 (d, *J* = 4,4 Гц, 4H), 2,62—2,51 (m, 2H), 2,27—2,14 (m, 2H), 2,08—1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 8H), 1,71—1,59 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Гц, 8H), 1,46—1,31 (m, 5H)	D	A
111	897,41	897,16 [899,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 11,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93—7,92 (m, 1H), 7,76—7,72 (m, 2H), 7,63—7,61 (m, 1H), 6,99—6,98 (m, 1H), 6,78—6,77 (m, 1H), 6,65—6,63 (m, 1H), 5,06—5,02 (m, 2H), 4,55—4,53 (m, 2H), 4,51—4,48 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,91—2,84 (m, 3H), 2,67—2,60 (m, 3H), 2,55—2,50 (m, 2H), 2,50—	A	B

			2,34 (m, 4H), 2,33—2,32 (m, 2H), 2,12—2.10 (m,1H).1,76—1,57 (m, 7H), 1,57—1.56 (m, 6H), 1.04—1,01 (m, 2H).		
112	883,45	883,21 [885,21]	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61—3,55 (m, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,40 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,80—1.72 (m, 3H), 1,57 (m, 7H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,92 (s, 5H).	A	B
113	843,36	843,16 [845,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94—7,89 (m, 2H), 7,70—7,67 (m, 2H), 7,53—7,51 (m, 1H), 7,08—7,05 (m, 3H), 5,06—5,02 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34—4,30 (m, 1H), 4,22—4,18 (m, 1H), 3,64—3,33 (m, 5H), 3,18—3,13 (m, 2H), 2,90—2,89 (m, 1H), 2,66—2,60 (m, 3H), 2,53—2,50 (m, 2H), 2,50—2.34 (m, 7H), 2,33—2,32 (m, 1H), 1,97—1,94 (m, 3H), 1,81—1,73 (m, 2H), 1,57—1,55 (m, 6H).	A	B
114	843,36	843,16 [845,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94—7,89 (m, 2H), 7,72—7,70 (m, 2H), 7,43—7,42 (m, 1H), 7,32—7,31 (m, 1H), 7,22—7,20 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11—5,10 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47—4,43 (m, 1H), 4,32—4,28 (m, 1H), 3,64—3,63 (m, 4H), 3,31—3,30 (m, 2H), 2,97—2,89 (m, 3H), 2,67—2,62 (m, 5H), 2,55—2,50 (m, 7H), 2,03—1,98 (m, 3H), 1,97—1,94 (m, 2H), 1,57—1,55 (m, 6H).	A	B
115	895,46	895,21 [897,20]	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6,ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 4,55—4,46 (m, 4H), 4,22—4,09 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 2,86—2,50 (m, 9H), 2,60 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 7H), 1,24 (s, 1H).	A	B
116	916,42	916,17 [918,17]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,72—5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,61—	A	B

			4,48 (m, 3H), 4,43—4,32 (m, 1H), 4,26—4,01 (m, 3H), 3,60—3,48 (m, 1H), 3,28—3,18 (m, 2H), 3,07—2,76 (m, 5H), 2,70—2,67 (m, 3H), 2,64—2,56 (m, 1H), 2,45—2,38 (m, 1H), 2,21—2,11 (m, 2H), 2,08—1,93 (m, 5H), 1,88—1,66 (m, 6H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,44—1,32 (m, 2H)		
117	922,48	922,20 [924,20]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,92 (m, 2H), 7,88—7,80 (m, 1H), 7,78—7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,47—5,16 (m, 1H), 5,15—5,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27—3,97 (m, 2H), 3,65 (br d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,99—2,80 (m, 3H), 2,76—2,57 (m, 5H), 2,35—2,22 (m, 4H), 2,15—1,91 (m, 4H), 1,79 (br d, *J* = 6,4 Гц, 6H), 1,71—1,61 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,08 (m, 7H)	A	B
118	912,42	912,16 [914,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,91—7,88 (m, 1H), 7,87—7,83 (m, 2H), 7,72—7,62 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,60—5,10 (m, 2H), 5,00—4,70 (m, 1H) 4,54 (s, 2H), 4,22—4,05 (m, 3H), 3,60—3,45 (m, 1H), 3,25—3,20 (m, 1H), 3,05—2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,25—2,13 (m, 2H), 2,10—1,96 (m, 4H), 1,92—1,69 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,42—1,31 (m, 2H).	B	B
119	855,39	855,25 [857,25]		A	B
120	843,36	843,24 [845,24]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,33—4,21 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,98—2,84 (m, 1H), 2,67—2,62 (m, 6H), 2,48—2,36 (m, 5H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,57 (m, 6H), 1,29—1,24 (m, 2H).	A	B
121	855,39	855,26 [857,25]		A	B
122	883,42	883,26 [885,26]		A	B

123	884,41	884,31 [886,30]		A	A
124	915,40	915,29 [917,29]		A	B
125	901,41	901,31 [903,31]		A	B
126	931,40	931,28 [933,28]		A	C
127	887,34	887,26 [889,26]		A	C
128	928,46	928,33 [930,33]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,21 (br d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br dd, *J*=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,64—4,51 (m, 3H), 4,42 (br d, *J*=17,6 Гц, 1H), 4,23—4,06 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,29—3,24 (m, 1H), 3,04—2,80 (m, 6H), 2,69 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,62 (br s, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,21—2,10 (m, 2H), 2,01 (br d, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,89—1,77 (m, 3H), 1,73—1,65 (m, 4H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,46—1,36 (m, 2H).	A	B
129	929,47	929,34 [931,34]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,71 (br s, 2H), 7,32—7,15 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,64—5,16 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49—4,38 (m, 1H), 4,35—4,24 (m, 1H), 3,64 (br s, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,09 (br dd, *J* = 4,0, 18,4 Гц, 2H), 3,01—2,85 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,55 (m, 2H), 2,02—1,72 (m, 5H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,49 (br s, 4H), 1,43 (br s, 4H)	A	B
130	929,47	929,34 [931,34]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,91 (m, 2H), 7,78—7,66 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05—6,94 (m, 2H), 5,74—5,09 (m, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50—4,37 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,44—3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,03—2,80 (m, 3H), 2,71—2,67 (m, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,04—1,81 (m, 5H), 1,58 (d,	D	A

			J = 7,2 Гц, 6H), 1,50 (br s, 4H), 1,43 (br s, 4H)		
131	898,43	898,32 [900,32]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 10,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,71—7,62 (m, 3H), 7,60—7,54 (m, 1H), 7,50—7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57—5,25 (m, 1H), 5,15—5,05 (m, 1H), 4,88—4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48—4,40 (m, 1H), 4,35—4,25 (m, 1H), 4,22—4,07 (m, 3H), 3,58—3,50 (m, 1H), 3,26—3,18 (m, 1H), 3,00—2,80 (s, 4H), 2,67 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 1H), 2,45—2,30 (m, 3H), 2,25—2,15 (m, 2H), 2,05—1,95 (m, 3H), 1,90—1,80(m, 5H), 1,77—1,67 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,31 (m, 2H).	A	B
132	898,43	898,32 [900,32]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,71—7,66 (m, 2H), 7,65—7,45 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,57—5,25 (m, 1H), 5,15—5,05 (m, 1H), 4,88—4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48—4,40 (m, 1H), 4,35—4,25 (m, 1H), 4,22—4,07 (m, 3H), 3,58—3,50 (m, 1H), 3,26—3,18 (m, 1H), 3,00—2,80 (s, 4H), 2,67 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 1H), 2,45—2,30 (m, 3H), 2,25—2,15 (m, 2H), 2,05—1,95 (m, 3H), 1,90—1,80(m, 5H), 1,77—1,67 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,31 (m, 2H).	A	B
133	907,47			A	B
134	897,41			A	C
135	915,40			A	B
136	901,41			A	B
137	930,41		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 3H), 7,86—7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,70—5,23 (m, 1H), 5,20—5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25—4,05 (m, 3H), 3,60—3,40 (m, 2H), 3,25—3,14 (m, 3H), 3,07—2,97 (m, 2H), 2,95—2,82 (m, 1H), 2,67 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 1H), 2,28—2,09 (m, 5H), 2,08—1,96 (m, 4H), 1,91—1,77 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,31 (m, 2H).	D	A
138	897,41	897,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ: 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97—7,89 (m, 2H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,00 (s,	A	B

			1H), 6,95 (br d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,88—6,81 (m, 1H), 5,51—5,14 (m, 1H), 5,13—4,96 (m, 1H), 4,58—4,43 (m, 4H), 3,59—3,45 (m, 4H), 2,94—2,75 (m, 3H), 2,65 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,61—2,52 (m, 4H), 2,46—2,42 (m, 2H), 2,27 (br d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,06—1,86 (m, 3H), 1,81—1,67 (m, 5H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,10—0,92 (m, 2H).		
139	897,41		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ*: 11,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98—7,88 (m, 2H), 7,75—7,64 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 15,2 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J* = 3,6, 7,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,62—4,39 (m, 4H), 3,76 (br s, 2H), 3,68—3,55 (m, 2H), 2,94—2,76 (m, 3H), 2,68—2,63 (m, 3H), 2,61—2,53 (m, 4H), 2,47—2,43 (m, 2H), 2,28 (br d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,95—1,82 (m, 2H), 1,80—1,63 (m, 5H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,10—0,94 (m, 2H).	A	B
140	880,40	880,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,97 (m, 1H), 7,96—7,94 (m, 1H), 7,85—7,77 (m, 2H), 7,76—7,70 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,21—4,06 (m, 3H), 3,65—3,47 (m, 2H), 3,27—3,17 (m, 2H), 3,05—2,97 (m, 2H), 2,91—2,77 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 2H), 2,19—2,11 (m, 2H), 2,07—1,92 (m, 3H), 1,85—1,69 (m, 8H), 1,43—1,30 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).	C	A
141	800,27	800,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 10,0, 5,2 Гц, 2H), 7,45 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,51 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,02—2,88 (m, 2H), 2,88—2,80 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Гц, 4H), 2,58 (s, 2H), 2,29 (s, 5H), 2,00 (s, 3H),1,73 (s, 1H), 1,48 (s, 2H).	D	
142	881,39	881,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,09 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,12 (br d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (br d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,73—7,60 (m, 3H), 7,41—6,96 (m, 3H), 5,99—5,13 (m, 1H), 5,10—4,98 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32—3,80 (m, 6H), 3,76—3,47 (m, 6H), 3,24—3,09 (m,	D	

			1H), 3,02—2,76 (m, 4H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 3H), 2,07—1,93 (m, 1H), 1,78—1,61 (m, 2H), 1,57 (br d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,33—0,98 (m, 2H)		
143	881,39	881,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,18—8,08 (m, 1H), 8,03 (br d, *J*=4,0 Гц, 2H), 7,76—7,62 (m, 3H), 7,39—7,30 (m, 2H), 7,14 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,09 (dd, *J*=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,74—3,58 (m, 6H), 3,34—3,18 (m, 5H), 3,00—2,73 (m, 4H), 2,67 (d, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,58 (br s, 2H), 2,50—2,45 (m, 1H), 2,09—1,95 (m, 1H), 1,57 (d, *J*=6,8 Гц, 8H), 1,33 (br d, *J*=2,0 Гц, 2H)	D	
144	895,42	896,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,09 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05—7,97 (m, 1H), 7,76—7,63 (m, 3H), 7,32 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,29—7,10 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (dd, *J*=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,70—3,54 (m, 6H), 3,36—3,27 (m, 5H), 2,96—2,81 (m, 1H), 2,76 (br d, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,68 (d, *J*=4,4 Гц, 4H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,46 (br s, 1H), 2,03 (br dd, *J*=4,8, 10,4 Гц, 1H), 1,72—1,62 (m, 1H), 1,55 (br d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,46—1,21 (m, 6H)	D	A
145	895,42	895,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6,ppm) *δ*: 11,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,97 (br d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,77—7,62 (m, 3H), 7,30—7,15 (m, 3H), 5,62—5,14 (m, 1H), 5,13—5,02 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06—3,91 (m, 2H), 3,87 (br s, 2H), 3,70—3,56 (m, 5H), 3,34 (br s, 2H), 2,98—2,84 (m, 2H), 2,83—2,74 (m, 3H), 2,73—2,68 (m, 3H), 2,66—2,59 (m, 1H), 2,49—2,43 (m, 2H), 2,13—2,00 (m, 1H), 1,74—1,63 (m, 2H), 1,61—1,49 (m, 7H), 1,27—1,04 (m, 4H)	A	
146	660,04			A	
147	674,07			A	
148	908,45	908,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm)*δ:* 11,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,91 (m, 2H), 7,87—7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,64—5,19 (m, 1H), 5,18—5,06 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,19—4,00 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,28—3,20 (m, 2H), 3,05 (s, 2H),	C	C

			2,95—2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,60—2,54 (m, 2H), 2,27—2,13 (m, 1H), 2,11—1,94 (m, 4H), 1,93—1,60 (m, 10H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,30 (m, 3H)		
149	726,10				
150	878,43	878,37	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (dd, *J*=10,0, 3,5 Гц, 2H), 7,84 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,80–7,65 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,52 (d, *J*=13,7 Гц, 4H), 3,70 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,2—3,3(s,2H), 2,85 (t, *J*=15,9 Гц, 3H), 2,67 (d, *J*=4,6 Гц, 5H), 2,65–2,52 (m, 1H), 2,32–2,23 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,10–2,01 (m, 2H), 1,87 (t, *J* =10,4 Гц, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,57 (d, *J*=6,9 Гц, 9H), 1,02 (d, *J*=12,5 Гц, 2H).	B	B
151	929,47	929,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,42—7,36 (m, 1H), 7,30 (br d, *J*=12,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,09 (dd, *J*=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,60—4,52 (m, 3H), 4,40 (d, *J*=17,6 Гц, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,30 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,97—2,84 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,46—2,42 (m, 2H), 2,00 (br s, 1H), 1,86 (br s, 2H), 1,58 (d, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,55—1,45 (m, 8H), 1,24 (br s, 2H)	A	B
152	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,76—7,68 (m, 2H), 7,41—7,32 (m, 1H), 7,16—7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,55—5,10 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 3,6, 14,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38—4,17 (m, 2H), 3,69—3,62 (m, 4H), 3,31 (br s, 6H), 2,97—2,81 (m, 1H), 2,69—2,66 (m, 5H), 2,64—2,58 (m, 4H), 2,02—1,85 (m, 5H), 1,60—1,56 (m, 6H), 1,53—1,48 (m, 4H), 1,46—1,41 (m, 4H)	B	
153	894,43	894,17 [896,16]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) *δ*: 11,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87—7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,37—5,27 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,16—4,04 (m, 2H), 3,88—3,81 (m, 1H), 3,55 (br s, 1H), 3,37—3,28 (m, 2H), 3,07—2,80 (m, 3H), 2,74—2,71 (m, 1H), 2,68 (d, *J* =	C	C

			4,8 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 3H), 2,47—2,39 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,10—2,00 (m, 1H), 1,93—1,76 (m, 6H), 1,75—1,64 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,38 (br d, *J* = 9,2 Гц, 2H).		
154	892,50	892,31		D	B
155	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01—7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (br d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,05 (br dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,69 (br d, *J* = 10,4 Гц, 4H), 3,44 (br d, *J* = 8,4 Гц, 4H), 2,96—2,78 (m, 2H), 2,76—2,60 (m, 7H), 2,54 (br s, 3H), 2,05—1,94 (m, 1H), 1,71 (br s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,81 (br s, 1H).	A	C
156	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,19—7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,50—5,14 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,12—3,99 (m, 2H), 3,70 (br s, 3H), 3,51 (br d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 2,95—2,80 (m, 2H), 2,67 (br s, 7H), 2,57—2,51 (m, 3H), 2,07—1,94 (m, 1H), 1,65 (br s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,85 (br s, 1H).	A	
157	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (br d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,2, 11,2 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (br d, *J* = 9,2 Гц, 3H), 3,52 (br s, 4H), 2,96—2,80 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,62—2,51 (m, 7H), 2,32 (br d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,08—1,95 (m, 1H), 1,65—1,45 (m, 8H), 0,75—0,63 (m, 1H).	B	C
158	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07—8,03 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (br d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,84 (br dd, *J* = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 7,73—7,61 (m, 2H), 7,38—7,21 (m, 2H), 7,12—7,03 (m, 1H), 5,49—5,19 (m, 1H), 5,08 (br dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,79—3,63 (m, 2H), 3,47 (br d, *J* = 5,6 Гц,	B	C

			2H), 3,29—3,20 (m, 2H), 2,96—2,79 (m, 1H), 2,71—2,58 (m, 7H), 2,56 (br s, 4H), 2,39—2,27 (m, 2H), 2,07—1,94 (m, 1H), 1,64—1,47 (m, 8H), 0,76—0,63 (m, 1H).		
159	998,52		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59—5,19 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 5,00—4,92 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18—4,13 (m, 3H), 3,55—3,43 (m, 1H), 3,26—3,23 (m, 2H), 3,02 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,94—2,84 (m, 3H), 2,69 (d, J=8,4 Гц, 3H), 2,62—3,57 (m, 2H), 2,22—2,13 (m, 2H), 2,08—1,99 (m, 3H), 1,93—1,76 (m, 6H), 1,72—1,60 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,42—1,37 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,0 Гц, 6H).	A	A
160	924,44		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10—7,88 (m, 3H), 7,76—7,60 (m, 3H), 7,55—7,42 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,49—5,23 (m, 1H), 5,12 (br dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,61—4,46 (m, 2H), 4,24—4,09 (m, 3H), 4,06—3,93 (m, 3H), 3,64—3,46 (m, 1H), 3,26—3,12 (m, 3H), 3,09—2,77 (m, 5H), 2,69 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,25—1,95 (m, 5H), 1,89—1,64 (m, 7H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,46—1,32 (m, 2H)	A	A
161	883,41		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01—7,99 (m, 2H), 7,56—7,55 (m, 2H), 7,48—7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,50—6,48 (m, 2H), 5,06—5,04 (m, 1H), 5,02—5,01 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33—4,19 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,70—2,68 (m, 1H), 2,66—2,60 (m, 5H), 2,50—2,49 (m, 1H), 2,37—2,27 (m, 5H), 2,07—2,00 (m, 2H), 1,95—1,90 (m, 1H), 1,73—1,70 (m, 5H), 1,67—1,60 (m, 2H), 1,57—1,48 (m, 6H), 0,98—0,88 (m, 2H).	A	A
162	911,46		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,92 (m, 2H), 7,76—7,65 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,42—5,10 (m, 1H), 5,04 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (d, J = 16,8 Гц, 3H), 4,26 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,83—2,70 (s, 5H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,88—1,71	A	A

			(m, 7H), 1,57 (d, J = 7,0 Гц, 8H), 1,32 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,02 (d, J = 12,4 Гц, 2H).		
163	937,89		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97—7,95 (m, 2H), 7,70—7,68 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,50—5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 5,2 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, J =17,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J =17,6 Гц, 1H), 4,20—4,11 (m, 3H), 3,55—3,45 (m, 1H), 3,27—3,14 (m, 2H), 3,05—3,03 (m, 2H), 2,96—2,87 (m, 2H), 2,69 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,62—2,58 (m, 1H), 2,45—2,42 (m, 1H), 2,20—2,17 (m, 2H), 2,02—2,00 (m, 3H), 1,85—1,66 (m, 8H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,43—1,35 (m, 2H).	A	A
164	945,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (br t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,62—4,42 (m, 3H), 4,31 (br d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,25—4,07 (m, 3H), 3,24 (br d, J = 10,8 Гц, 3H), 3,14 (br s, 4H), 2,97—2,80 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,57 (m, 1H), 2,48—2,32 (m, 5H), 2,25—2,14 (m, 2H), 1,98 (br dd, J = 4,8, 7,6 Гц, 3H), 1,89—1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,30 (m, 2H)	A	A
165	903,94		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42(s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,50—5,20 (m, 1H), 5,13—5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45—4,37 (m, 1H), 4,32—4,25 (m, 1H), 4,24—4,17 (m, 1H), 4,15—4,07 (m, 2H), 3,63—3,57 (m, 3H), 3,32—3,22 (m, 3H), 2,98—2,85 (m, 1H), 2,75—2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,44—2,30 (m, 2H), 2,03—1,93 (m, 1H), 1,86—1,73 (m, 4H), 1,72—1,63 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,44 (m, 3H), 1,42—1,32 (m, 2H).	A	B
166	926,45		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,53—5,14 (m, 1H), 5,13—5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45—4,37 (m,	A	B

			1H), 4,31—4,23 (m, 1H), 4,21—4,15 (m, 1H), 4,14—4,06 (m, 2H), 3,62—3,59 (m, 1H), 3,21—3,17 (m, 1H), 2,97—2,85 (m, 2H), 2,84—2,78 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 3H), 2,45—2,30 (m, 2H), 2,12—2,02 (m, 1H), 2,00—1,95 (m, 1H), 1,87—1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,52—1,42 (m, 2H), 1,40—1,30 (m, 2H), 1,10—0,97 (m, 2H).		
167	931,95		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,89 (m, 2H), 7,77—7,61 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,65—5,21 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24—4,04 (m, 3H), 3,59—3,45 (m, 1H), 3,22 (br t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,99 (br d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,94—2,77 (m, 3H), 2,70—2,63 (m, 6H), 2,61 (br s, 1H), 2,56 (br d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,20—2,10 (m, 2H), 2,07—1,93 (m, 3H), 1,81 (br t, J = 10,0 Гц, 4H), 1,75—1,61 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,28 (m, 2H)	A	A
168	905,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J =10,5 Гц, 2H), 7,76—7,65 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49—6,40 (m, 2H), 5,02 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,85 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (d, J = 12,9 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,48 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 1,00 (d, J = 8,5 Гц, 2H).	A	B
169	897,39		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,61—7,49 (m, 3H), 7,14—7,05 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,03 (dd, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,93—2,81 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,87 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,49—1,39 (m, 4H), 0,89 (d, J = 12,8 Гц, 2H).	A	A
170	909,47		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06—7,97 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,62—7,54 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23—7,16 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,56—5,12 (m, 1H), 5,08 (br	A	A

			dd, J = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44—4,34 (m, 1H), 4,30—4,22 (m, 1H), 4,21—4,17 (m, 1H), 4,16—4,06 (m, 2H), 3,57—3,49 (m, 1H), 3,26—3,19 (m, 2H), 3,17—3,08 (m, 2H), 2,95—2,85 (m, 1H), 2,82—2,73 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,56 (m, 1H), 2,45—2,34 (m, 3H), 2,25—2,12 (m, 4H), 2,04—1,93 (m, 3H), 1,88—1,77 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,30 (m, 2H), 1,06 (s, 6H)		
171	919,39		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,69 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,69–7,33 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,68–6,37 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38–4,13 (m, 4H), 4,01–3,89 (m, 2H), 3,71 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 3,00—2,90 (m, 1H), 2,73—2,65 (m, 2H), 2,65—2,58 (m, 4H), 2,55—2,50 (m, 2H), 2,45–2,30 (m, 3H), 2,18 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 1H), 1,65—1,50 (m, 8H), 1,23 (s, 1H), 1,04–0,81 (m, 2H).	A	A
172	912,40		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,58—7,49 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,99 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 2,88 (d, J = 13,2 Гц, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,71—2,54 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,80 (s, 8H), 1,71 (q, J = 13,1, 12,4 Гц, 6H), 1,32—1,22 (m, 2H).	A	A
173	917,42		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 7,60—7,47 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,62—5,05 (m, 2H), 4,68—4,50 (m, 3H), 4,36 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,05—3,80 (m, 2H), 3,58—3,43 (m, 1H), 3,18—2,80 (m, 7H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,60 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 2,43 (dd, J = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,13 (dd, J = 12,1, 6,2 Гц, 2H), 2,03—1,90 (m, 3H), 1,81—1,70 (m, 7H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,33—1,19 (m, 3H).	A	A
174	909,47		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02—7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01—6,94 (m, 2H), 5,59—5,13 (m, 1H),	A	A

			5,04 (dd, J = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,39—4,30 (m, 1H), 4,28—4,17 (m, 2H), 4,17—4,07 (m, 2H), 3,97—3,83 (m, 2H), 2,97—2,88 (m, 1H), 2,86—2,73 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,60 (br s, 2H), 2,36—2,28 (m, 2H), 2,24—2,08 (m, 5H), 2,07—1,92 (m, 4H), 1,89—1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,34 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,4 Гц, 6H)		
175	913,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,59—4,57(m,2H), 4,51 (d, J = 27,4 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,12 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,82—3,77(s,1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,24 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,38 (d, J = 13,3 Гц, 3H), 2,03—1,92 (s, 3H), 1,91—1,83 (m,2H), 1,76—1,63 (m,6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,99 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	A	A
176	913,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 8,05 (s,2H), 7,69 (s, 2H), 7,51—7,48 (m, 1H), 7,26—7,12(m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,50—5,20 (m, 1H), 5,18—4,98 (m, 1H), 4,62—4,49 (m, 3H), 4,38—4,00 (m, 3H), 3,90–3,65 (m, 1H), 3,60—3,50(m, 2H), 3,30–3,20 (m, 4H), 3,00—2,80 (m, 3H), 2,70—2,69 (m, 2H), 2,65—2,55 (m, 2H), 2,50—2,10(m, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,95—1,70 (s, 2H), 1,69—1,45 (m, 6H), 1,44—1,32 (m, 2H), 1,20—0,82 (m, 3H).	A	B
177	909,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20—4,12 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (m, 2H).	A	A
178	913,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц,	A	A

			1H), 7,18—7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,59—4,53 (m, 2H), 4,52—4,41 (m, 1H), 4,38—4,27 (m, 1H), 4,22—4,01 (m, 3H), 3,60—3,47 (m, 1H), 3,31—3,16 (m, 4H), 3,15—3,02 (m, 3H), 2,99—2,72 (m, 3H), 2,70—2,65 (m, 3H), 2,64—2,55 (m, 1H), 2,48—2,32 (m, 2H), 2,22—2,03 (m, 3H), 2,02—1,90 (m, 2H), 1,89—1,73 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H),1,45—1,29 (m, 2H) 1,00 (d, J = 6,3 Гц, 3H).		
179	932,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (q, J = 4,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62—7,57 (m, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,16—7,10 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 5,51—5,13 (m, 1H), 5,12—5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45—4,34 (m, 1H), 4,32—4,07 (m, 4H), 3,71—3,60 (m, 2H), 3,58—3,50 (m, 1H), 3,26—3,18 (m, 2H), 3,00—2,82 (m, 1H), 2,81—2,72 (m, 1H), 2,70—2,66 (m, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,45—2,32 (m, 2H), 2,28—2,11 (m, 4H), 2,06—1,94 (m, 3H), 1,88—1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,46—1,32 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,4 Гц, 6H)	A	A
180	909,47		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (q, J = 4,0 Гц, 1H), 7,97—7,94 (m, 1H), 7,72—7,67 (m, 2H), 7,62—7,57 (m, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,16—7,11 (m, 1H), 7,04 (br s, 1H), 5,51—5,13 (m, 1H), 5,12—5,04 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45—4,34 (m, 1H), 4,32—4,07 (m, 4H), 3,71—3,60 (m, 2H), 3,58—3,50 (m, 1H), 3,26—3,18 (m, 2H), 3,00—2,84 (m, 1H), 2,81—2,72 (m, 1H), 2,71—2,68 (m, 3H), 2,64—2,56 (m, 2H), 2,45—2,32 (m, 2H), 2,28—2,11 (m, 4H), 2,06—1,94 (m, 3H), 1,88—1,78 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,46—1,32 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,4 Гц, 6H)	A	A
181	915,86		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8,04—8,01 (m, 2H), 8,00—7,94 (m, 1H), 7,67—7,64 (m, 3H), 7,29—7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,45—5,23 (m, 1H), 5,23—5,02 (m, 1H) 4,54—4,50 (m, 3H), 4,48—4,44 (m, 2H), 4,41—4,39 (m, 1H), 4,28—4,10 (m, 4H), 3,90—3,85 (m, 1H), 3,67—3,64 (m, 1H), 3,19—3,08 (m, 3H), 2,94—2,86 (m, 4H), 2,68—2,61 (m, 4H),2,50–2,42 (m, 3H), 2,19–1,99 (m, 2H),	A	A

			1,79—1,55 (m, 5H), 1,38—1,36 (m, 5H), 1,23—1,20 (m, 2H), 1,18—1,16 (m, 5H), 1,08—1,00 (s, 1H), 0,85 (s, 1H).		
182	913,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 15,1 Гц, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,22 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95—2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 5H), 2,68 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 2,59 (d, J = 16,8 Гц, 2H), 2,41 (dt, J = 13,3, 6,6 Гц, 3H), 2,17—1,99 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 1,84 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H),1,45—1,27(m,3H), 1,01 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	A	A
183	898,42		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55—7,42 (m, 2H), 7,02(s, 1H), 5,65—5,20 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,57—4,49 (m, 3H), 4,38—4,31 (m, 1H), 4,20—4,05 (m, 3H), 3,60—3,55 (m, 1H), 3,25—3,15 (m, 1H), 2,95—2,75 (m, 5H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,62—2,55 (m, 2H), 2,43—2,35 (m, 2H), 2,10—1,95 (m, 2H), 1,88—1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,54—1,45 (m, 2H), 1,42—1,32 (m, 2H), 1,15—1,00 (m, 2H).	A	A
184	944,44		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,58—7,52 (m, 1H), 7,48—7,41 (m, 1H), 7,02(s, 1H), 5,60—5,20 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,57—4,49 (m, 3H), 4,39—4,31 (m, 1H), 4,25—4,17 (m, 1H), 4,15—4,06 (m, 2H), 3,63—3,61 (m, 1H), 3,24—3,15 (m, 1H), 2,98—2,84 (m, 2H), 2,74—2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,44—2,30 (m, 3H), 2,03—1,95 (m, 1H), 1,88—1,77 (m, 4H), 1,74—1,66 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,30 (m, 7H).	A	A
185	960,90		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70—7,64 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,55—5,20 (m, 1H), 5,10	A	B

			(dd, J = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48—4,42 (m, 1H), 4,32—4,25 (m, 1H), 4,14—4,05 (m, 2H), 3,62—3,55 (m, 1H), 3,35—3,15 (m, 2H), 3,02—2,86 (m, 3H), 2,85—2,78 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 2H), 2,44—2,37 (m, 1H), 2,14—1,95 (m, 2H), 1,90—1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,52—1,42 (m, 2H), 1,41—1,30 (m, 2H), 1,15—1,00 (m, 2H)		
186	960,90		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,96 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73—7,64 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54—5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48—4,42 (m, 1H), 4,32—4,25 (m, 1H), 4,24—4,17 (m, 1H), 4,16—4,05 (m, 2H), 3,65—3,58 (m, 1H), 3,31—3,16 (m, 2H), 3,09—2,94 (m, 2H), 2,92—2,85 (m, 1H), 2,74—2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,56 (m, 1H), 2,45—2,40 (m, 1H), 2,39—2,28 (m, 2H), 2,04—1,96 (m, 1H), 1,87—1,70 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,52—1,43 (m, 4H), 1,41—1,33 (m, 2H)	A	C
187	926,47		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,99—7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,55—7,53 (m, 1H), 7,46—7,44 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,13—5,11 (m, 1H), 4,54—4,50 (m, 3H), 4,40—4,37 (m, 1H), 4,18—4,10 (m, 3H), 3,26—3,30 (m, 1H), 3,32—3,26 (m, 2H), 3,22—2,68 (m, 4H), 2,67—2,63 (m, 4H), 2,56–2,50 (m, 3H), 2,46–2,44 (m, 2H), 2,21–2,16 (m, 5H),1,99—1,81 (m, 3H), 1,71—1,61 (m, 3H), 1,58—1,55 (m, 6H), 1,47—1,35 (m, 4H), 0,89—0,88 (m, 3H), 0,72—0,71 (m, 3H)	A	A
188	962,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,02 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02—7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52—5,18 (m, 1H), 5,16—5,01 (m, 1H), 4,66—4,50 (m, 3H), 4,38 (br d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,25—4,03 (m, 4H), 3,57—3,50 (m, 2H), 3,30—3,20 (m, 2H), 3,04—2,82 (m, 5H), 2,69 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,60 (br d, J = 16,4 Гц, 2H), 2,46—2,34 (m, 1H), 2,20—2,10 (m, 2H), 2,05—1,92 (m, 3H), 1,87—1,70 (m, 8H),	A	A

			1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,32 (m, 2H)		
189	918,87		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7.99—7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (br t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,14—4,03 (m, 3H), 3,64 (br s, 4H), 3,52 (br dd, J = 4,0, 7,6 Гц, 2H), 3,22 (br t, J = 10,0 Гц, 3H), 2,97—2,83 (m, 1H), 2,82—2,74 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,36 (br d, J = 4,4 Гц, 5H), 2,23—2,14 (m, 2H), 2,03—1,91 (m, 3H), 1,86—1,76 (m, 2H), 1,43—1,30 (m, 2H)	A	B
190	910,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09—8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,58—4,49 (m, 3H), 4,36 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,18—4,10 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,90—2,87 (m, 3H), 2,76—2,65 (m, 5H), 2,65—2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87—1,72 (m, 9H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 1H)	A	A
191	924,46		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 7,73—7,61 (m, 2H), 7,59—7,48 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,44 (p, J = 8,6 Гц, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,59—4,51 (m, 3H), 4,37 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 3,64—3,51(s,1H), 3,23 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,99—2,85 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,60 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 2,42 (td, J = 13,3, 4,6 Гц, 1H), 2,20 (d, J = 9,0 Гц, 4H), 2,04—1,96 (m, 6H), 1,94—1,70 (t, J = 5,7 Гц, 11H), 1,38 (d, J = 8,9 Гц, 2H)	A	A
192	942,46		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,14—10,81 (m, 2H), 9,46—9,18 (m, 1H), 8,17—8,10 (m, 1H), 8,02 (br d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,76—7,70 (m, 1H), 7,69—7,62 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,49—5,16 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 5,00—4,86 (m, 1H), 4,61—4,47 (m, 3H), 4,41—4,27 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 2,0, 17,6 Гц, 1H), 4,12—4,03 (m, 2H), 3,93—3,83 (m, 1H), 3,63—3,54 (m, 4H), 3,30 (br d, J =	A	A

			10,0 Гц, 3H), 3,11—3,04 (m, 1H), 2,98—2,85 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,60 (br d, J = 16,8 Гц, 1H), 2,44—2,33 (m, 2H), 2,30—2,19 (m, 2H), 2,03—1,93 (m, 1H), 1,92—1,82 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,51—1,37 (m, 5H)		
193	923,45		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,75—7,67 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,47(m,1H), 3,35(m,1H), 3,23 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92—2,83 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,7 Гц, 6H), 2,62 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20—2,01 (d, J = 13,0 Гц, 4H), 1,94(m,2H), 1.84 (d, J = 12,3 Гц, 6H), 1,57 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 0.84 (d, J = 6,0 Гц, 3H)	A	A
194	923,45		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8.03—7,95 (m, 3H), 7,71—7,64 (m, 3H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, J=13,6 Гц, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,95 (d, J=8,4 Гц, 4H), 2,94—2,82 (m, 3H), 2,76 (d, J=13,0 Гц, 3H), 2,68 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 1H), 2,55—2,39 (m, 2H), 2,17—1,92 (m, 3H), 1,85—1,82 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 5H), 1,41—1,35 (m, 3H), 1,03 (d, J=5,6 Гц, 3H)	A	A
195	927,42		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10—7,99 (m, 2H), 7,61—7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,17—4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,51—3,43 (m, 1H) 3,11—3,03 (m, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,90—2,80 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49—2,40 (m, 3H), 2,20—2,12 (m, 2H), 2,05—1,90 (m, 3H), 1,72 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,35—1,21 (m, 2H).	A	A
196	989,94		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,86 (m, 2H), 7,72—7,58 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,63—5,16 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,42 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,30—4,22 (m,	A	A

			1H), 4,21—4,07 (m, 3H), 3,56—3,51 (m, 2H), 3,44 (br s, 2H), 3,35—3,16 (m, 4H), 2,97—2,85 (m, 1H), 2,80 (br dd, J = 5,2, 7,3 Гц, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,62—2,55 (m, 1H), 2,46—2,41 (m, 1H), 2,39—2,28 (m, 2H), 2,24—2,10 (m, 2H), 2,03—1,92 (m, 3H), 1,88—1,76 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,46—1,33 (m, 2H), 1,30—1,21 (m, 1H), 0,70 (t, J = 7,2 Гц, 3H)		
197	940,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,88 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,66—5,21 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45—4,35 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,23—4,18 (m, 1H), 4,16—4,06 (m, 2H), 3,25—3,18 (m, 2H), 3,03 (br d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,95—2,78 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,65—2,57 (m, 1H), 2,45—2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (td, J = 5,6, 11,0 Гц, 2H), 2,07—1,95 (m, 3H), 1,93—1,79 (m, 4H), 1,74—1,63 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,30 (m, 2H)	A	A
198	942,46		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,95 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02—7,97 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,51—5,12 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,68—4,49 (m, 3H), 4,31—4,17 (m, 3H), 4,17—4,05 (m, 3H), 3,57—3,52 (m, 1H), 3,27—3,17 (m, 4H), 3,10—3,02 (m, 1H), 2,99—2,85 (m, 2H), 2,83—2,73 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,56 (m, 1H), 2,42—2,30 (m, 2H), 2,24—2,11 (m, 2H), 2,02—1,91 (m, 4H), 1,87—1,72 (m, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,46—1,32 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	A	A
199	941,44		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,61—7,47 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,33—5,10 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,95 (s, 2H),3,5(s,2H), 3,06 (d, J = 10,9 Гц, 3H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,64—2,56 (m, 5H), 2,55 (s, 4H), 2,20—2,15 (m, 3H), 1,97 (s, 4H), 1,73 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,32—1,22 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,1 Гц, 3H)	A	A

200	923,45		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,74—7,67 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25—4,05 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,23 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 3,03 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 2,98—2,91 (m, 3H), 2,90—2,80 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,7 Гц, 4H), 2,64—2,52 (m, 2H), 2,26—2,15 (m, 2H), 2,10—1,90 (m, 4H), 1,89—1,73 (m, 2H), 1,62—1,53 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,44—1,35 (m, 2H), 1,25—1,10 (m, 4H).	B	A
201	962,43		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,08—10,95 (m, 1 H), 8,89—8,80 (m, 1 H), 8,29—8,21 (m, 1 H), 8,07—8,04 (m, 1 H), 8,02—7,94 (m, 2 H), 7,72—7,65 (m, 3 H), 7,60—7,53 (m, 1 H), 7,06—7,01 (m, 1 H), 5,57—5,20 (m, 1 H), 5,16—5,08 (m, 1 H), 4,92—4,72 (m, 1 H), 4,62—4,52 (m, 3 H), 4,44—4,35 (m, 1 H), 4,22—4,09 (m, 3 H), 3,54 (br dd, J=8,0, 4,2 Гц, 3 H), 2,95—2,84 (m, 3 H), 2,71—2,67 (m, 3 H), 2,65—2,62 (m, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,47—2,33 (m, 2 H), 2,27—2,10 (m, 3 H), 2,07—1,96 (m, 4 H), 1,89—1,79 (m, 4 H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6 H), 1,45—1,34 (m, 2 H)	A	A
202	975,91		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 2H), 7,75—7,64 (m, 3H), 7,38 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,60—5,19 (m, 1H), 5,11 (br dd, J = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49—4,39 (m, 1H), 4,36—4,06 (m, 5H), 3,56—3,53 (m, 2H), 3,24 (br t, J = 10,0 Гц, 2H), 2,96—2,79 (m, 2H), 2,76—2,55 (m, 7H), 2,49—2,35 (m, 2H), 2,27—2,12 (m, 2H), 2,10—1,92 (m, 4H), 1,89—1,77 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,47—1..32 (m, 2H), 0,89 (br d, J = 4,4 Гц, 3H)	A	A
203	956,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,90 (br d, J = 12,4 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (dt, J = 3,2, 8,8 Гц, 1H), 5,52—5,17 (m, 1H), 4,71 (br dd, J = 5,2 12,4 Гц, 1H), 4,66—4,59 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,22 (br d, J = 4,8 Гц, 2H), 4,15—4,10 (m, 2H), 3,58—3,52 (m, 2H), 3,24 (br t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,06—2,95 (m, 2H),	A	A

			2,80—2,74 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,63—2,54 (m, 3H), 2,25—2,13 (m, 2H), 2,03—1,93 (m, 4H), 1,87—1,78 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,39 (br dd, J = 6,8, 14,4 Гц, 5H), 1,19 (dd, J = 3,2, 6,4 Гц, 3H)		
204	956,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,90 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 8,88—8,82 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 2H), 7,75—7,66 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,88—6,79 (m, 1H), 5,73—4,99 (m, 1H), 4,75—4,57 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,52—4,39 (m, 1H), 4,30—4,18 (m, 2H), 4,16—4,07 (m, 2H), 3,57—3,53 (m, 1H), 3,26—3,22 (m, 2H), 3,08—2,93 (m, 2H), 2,84—2,74 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,62—2,54 (m, 1H), 2,26—2,11 (m, 3H), 2,06—1,90 (m, 5H), 1,87—1,76 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,39 (br dd, J = 7,2, 14,0 Гц, 5H), 1,18 (dd, J = 2,8, 6,4 Гц, 3H)	A	A
205	989,94		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,73—7,64 (m, 3H), 7,40—7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,53—5,17 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49—4,38 (m, 1H), 4,32—4,24 (m, 1H), 4,23—4,18 (m, 1H), 4,18—4,09 (m, 2H), 3,60—3,51 (m, 1H), 3,50—3,43 (m, 1H), 3,30—3,17 (m, 4H), 2,97—2,76 (m, 3H), 2,71—2,67 (m, 3H), 2,64—2,54 (m, 3H), 2,49—2,35 (m, 3H), 2,30—2,13 (m, 2H), 2,09—1,96 (m, 3H), 1,90—1,81 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,22 (m, 3H), 0,72 (t, J = 7,2 Гц, 3H)	A	A
206	975,91		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,00 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 2H), 7,74—7,65 (m, 3H), 7,50—7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,65—5,18 (m, 1H), 5,16—5,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48—4,38 (m, 1H), 4,35—4,27 (m, 1H), 4,26—4,18 (m, 1H), 4,16—4,08 (m, 2H), 3,23 (br t, J = 10,0 Гц, 6H), 2,98—2,87 (m, 1H), 2,86—2,79 (m, 1H), 2,73—2,54 (m, 8H), 2,49—2,43 (m, 2H), 2,26—2,13 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,89—1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,38 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 0,94—0,85 (m, 3H)	A	A
207	937,48		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s,	A	A

			1H), 7,96 (s, 2H), 7,75—7,67 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,3 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,21 (d, J = 11,0 Гц, 3H), 3,01 (d, J = 11,1 Гц, 3H), 2,69 (d, J = 4,6 Гц, 5H), 2,62 (s, 5H), 2,57 (s, 2H), 2,37 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) , 1,84 (s, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,40 (s, 2H), 0,95 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,83 (d, J = 5,9 Гц, 3H)		
208	912,44	911,95		A	A
209	926,47	925,52	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,69 (d, J=1,4 Гц, 2H), 7,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49—7,41 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,28—5,12 (m, 2H), 4,55—4,51 (m, 3H), 4,37 (m, 1H), 4,22—4,01 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,82 (d, J=14,2 Гц, 2H), 2,68 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,62—2,58 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (d, J=11,6 Гц, 3H), 2,10 (m, 3H), 1,83 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 7H), 1,38 (m, 3H), 0,88 (d, J=4,5 Гц, 3H), 0,71 (d, J=2,6 Гц, 3H)	A	A
210	926,47	924,30	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,01(m, 1H), 2,81 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,42 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,81(m, 3H)	A	A

*Диапазоны DC_{50} (нМ): A < 10; 10 <= B< 50; 50 <= C < 100; D >= 100

**Диапазоны D_{MAX} (%): A >= 70; 50 <= B< 70; C < 50

Таблица 5. Параметры разрушения и характеристика иллюстративных бифункциональных соединений по настоящему изобретению

Соединение №	Молекулярная масса	Средняя наблюдаемая масса один [Два]	Категория среднего значения DC50 (nM)*	Категория среднего значения Dmax (%)**
211	909,47	909,30	A	A
212	948,43		A	B
213	911,42		B	B
214	881,42		A	B
215	878,41		B	B
216	881,42		A	B
217	897,43		A	B
218	916,41		A	A
219	881,42		A	B
220	920,45		B	B
221	906,43		A	B
222	906,47		A	B
223	920,45		B	B
224	934,48		B	A
225	899,45		A	A
226	948,43		A	A
227	926,51		A	B
228	948,51		B	B
229	910,47		A	A
230	922,51		A	
231	900,41		A	B
232	930,44		A	
233	892,48		A	B
234	892,44		A	B
235	920,49		A	B
236	934,52		A	B
237	918,40		A	B
238	906,47		A	B
239	907,45		A	A
240	910,47		A	A

241	894,41		B	A
242	880,43		A	A
243	893,42		B	C
244	923,45		B	A
245	923,45		B	A
246	923,45		A	B
247	896,40		A	A
248	923,45		A	B
249	923,45		B	C
250	909,47		A	B
251	918,40		A	A
252	936,39		A	B
253	923,45		B	A
254	909,47		A	A
255	907,45		A	B
256	880,39		B	B
257	928,46		A	B
258	897,43		A	B
259	918,40		A	B
260	899,41		A	B
261	909,43		B	B
262	900,41		A	B
263	909,43		A	B
264	885,38	885,30	A	A
265	914,42	457,70	A	A
266	939,45	939,53	A	A
267	929,89	929,40	A	B
268	929,89	929,35	A	A
269	929,89	931,60	A	A
270	927,46	927,35		
271	927,46	927,30		
272	907,50		A	B
273	917,40		A	B
274	917,40		B	C
275	910,41		A	A
276	912,40		B	B

277	914,42		A	B
278	916,41		A	A
279	928,44		A	A
280	906,42		A	A
281	916,41		B	C
282	914,42		A	B
283	910,43		A	A
284	914,42		A	B
285	915,42		A	A
286	996,56		A	B
287	937,48	937,75	A	A
288	912,44	912,30	B	C
289	912,44	912,35	A	A
290	912,44	910,50	A	A
291	912,44	910,45	A	A
292	912,44	912,35	A	A
293	912,44	912,35	A	B
294	912,44	910,50	A	A
295	912,44	910,45	A	A
296	913,43	912,38		
297	843,34		A	B
298	884,39		A	B
299	884,39		A	B
300	896,43		A	B
301	896,43		A	B
302	895,44		A	B
303	892,40		C	B
304	896,43		A	B
305	865,42		A	B
306	883,41		A	B
307	883,41		A	B
308	893,43		A	B
309	893,43		A	B
310	893,43		A	B
311	907,41		A	B
312	884,39		A	B
313	865,42		A	B

314	883,41		A	B
315	883,41		A	B
316	883,41		A	B
317	893,43		A	B
318	883,41		A	B
319	883,41		A	B
320	757,19		A	
321	864,43		A	B
322	843,34		A	B
323	878,41		A	B
324	902,38		A	B
325	897,39		A	B
326	883,41		A	A
327	923,50		A	A
328	923,50		A	B
329	914,87		A	B
330	893,43		B	C
331	895,44		B	B
332	919,39		A	A
333	879,40		A	A
334	865,42		A	B
335	879,40		A	A
336	865,42		A	A
337	907,45		A	B
338	921,44		B	A
339	935,46		A	B
340	923,50		B	
341	894,41		B	B
342	880,43		A	A
343	963,52		A	B
344	907,45		A	C
345	907,45		A	A
346	921,48		A	A
347	897,39		A	A

348	910,45		A	A
349	949,53		A	A
350	921,44		A	A
351	907,45		A	A
352	931,42		B	C
353	893,43		A	A
354	935,51		A	B
355	949,49		A	A
356	935,51		A	A
357	935,46		A	A
358	893,43		A	B
359	949,49		B	B
360	949,49		A	B
361	935,51		A	B
362	949,49		B	A
363	935,51		A	A
364	910,45		A	B
365	935,46		A	B
366	921,48		A	A
367	923,45		B	A
368	907,45		A	B
369	921,48		A	A
370	921,44		B	C
371	907,45		A	C
372	921,44		A	B
373	919,46		A	A
374	919,46		A	A
375	925,44		A	A
376	937,38		A	A
377	921,48		C	A
378	909,43		B	B
379	925,43		A	B
380	916,41		A	B
381	916,41		A	A

382	911,46		A	A
383	900,85		A	A
384	898,42	898,300 [900,30]	A	B
385	898,42	898,300 [900,30]	A	B
386	917,40		A	B
387	909,43		A	B
388	899,41		A	B
389	901,40		A	A
390	919,39		A	A
391	909,43		A	A
392	899,41		A	A
393	939,47		A	A
394	913,43	913,450	A	A
395	913,43	913,450	A	A
396	926,47	926,550	A	A
397	912,44	912,450	A	A
398	898,42	898,200		
399	922,46		B	A
400	925,44		A	A
401	953,50		A	A
402	880,43		A	A
403	853,36		A	B
404	839,34		B	B
405	925,44		A	A
406	925,44		A	B
407	928,44		A	A
408	927,42		C	B
409	928,44		A	A
410	939,47		A	A
411	938,48		A	A
412	929,84		B	B
413	913,39		B	C
414	949,49		A	A
415	896,43		A	A

416	895,44		A	A
417	923,45		A	A
418	949,49		A	A
419	926,43		A	A
420	921,44		A	A
421	923,47		A	A
422	954,48		A	A
423	925,43		A	A
424	912,44	910,200	A	A
425	912,44	912,500	A	A
426	896,40	894,400	A	A
427	923,47	523,300	A	A
428	912,86	912,250	A	A
429	912,86	910,400	A	A
430	926,47	924,450	A	A
431	926,47	924,250	A	A

*Диапазоны DC_{50} (нМ): A < 10; 10 <= B< 50; 50 <= C < 100; D >= 100

**Диапазоны D_{MAX} (%): A >= 70; 50 <= B< 70; C < 50

[00506] Описана новая бифункциональная молекула, которая содержит фрагмент, рекрутирующий BCL6, и фрагмент, рекрутирующий E3-убиквитинлигазу. Бифункциональные молекулы по настоящему изобретению активно разрушают BCL6, что приводит к сильному подавлению клеточной пролиферации и индукции апоптоза. Разрушение белка, опосредованное бифункциональными соединениями по настоящему изобретению, предоставляет многообещающую стратегию для целенаправленного воздействия на патологические белки, «не поддающиеся воздействию лекарственных средств», при традиционных подходах.

[00507] Содержание всех ссылок, патентов, находящихся на рассмотрении заявок на патент и опубликованных патентов, цитируемых на протяжении данной заявки, таким образом, в выраженной форме включено в данный документ посредством ссылки.

[00508] Специалистам в данной области техники будет очевидным множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе, или они смогут определить их с применением только стандартных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения. Известно, что подробные примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приведены в качестве примера исключительно для иллюстративных целей и никоим образом не рассматриваются как ограничивающие настоящее изобретение. С учетом этого специалистам в данной области техники будут понятны различные модификации или изменения, и они включены в сущность и содержание данной заявки и рассматриваются в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Например, можно варьировать относительные количества ингредиентов для

оптимизации необходимых эффектов, можно добавлять дополнительные ингредиенты и/или можно заменять аналогичные ингредиенты одним или более из описанных ингредиентов. Дополнительные преимущественные признаки и функции, связанные с системами, методами и способами по настоящему изобретению, будут очевидны из прилагаемой формулы изобретения. Более того, специалистам в данной области техники будет очевидным множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе, или они смогут определить его с применением только стандартных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

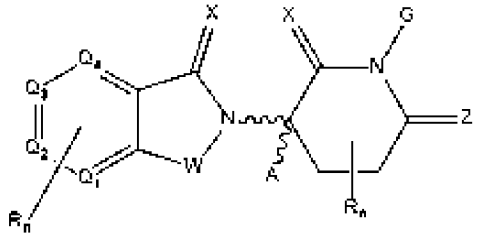
1. Соединение, имеющее химическую структуру

CLM—L—PTM,

или его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер и дейтерированная форма,

где

(a) CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблоном E3-убиквитинлигазного комплекса, представленный с помощью



,

где

W представляет собой CH_2, O, CHR (например, $CH(CH_3)$), C=O, NH или N;

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

Z представляет собой O, S или CH_2;

G представляет собой H, метил или OH;

каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N или C, замещенный H или R;

A представляет собой H, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, Cl или F;

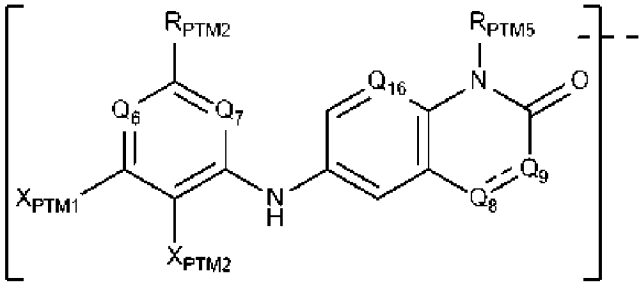
n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1 или 2, 1-3, 1, 2, 3 или 4);

каждый R независимо представляет собой связь, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, - незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 линейный или разветвленный алкил (например, C1-C3алкил и/или необязательно замещенный одним или более атомами галогена), незамещенную или замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил необязательно замещен одним или более из галогена, C1-C3алкила, галогеналкила или C1-C3фторалкила), необязательно замещенный 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN или $-NO_2$, где один R ковалентно присоединен к L;

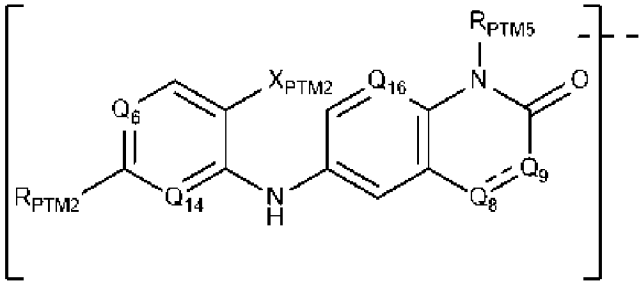
каждый из R' и R" независимо выбран из связи, H и замещенного или незамещенного C1-C4алкила (например, метила или этила); и

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

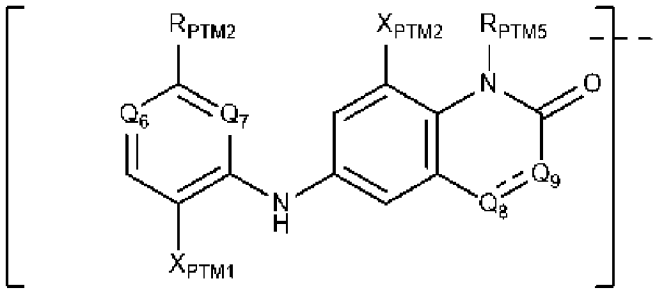
(b) PTM представляет собой малую молекулу, содержащую фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок 6 B-клеточной лимфомы (BCL6), выбранную из



(PTMIIa1),



(PTMIIa2) и



(PTMIIa4),

где

R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил (например, метильную, этильную или изопропильную группу), C1-C4алкил-O(C1-C3алкил), C1-C4алкил-O-, C1-C4алкил-NH(C1-C3алкил), C1-C4алкил-N(C1-C3алкил)$_2$, необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или необязательно замещенный C3-C10гетероциклил;

каждый из Q_6 и Q_{16} независимо представляет собой N или CH;

каждый из Q_7 и Q_{14} независимо представляет собой N или CH;

X_{PTM1} представляет собой H, Cl или F;

X_{PTM2} представляет собой H, Cl, F или CN;

 в Q_8 и Q_9 представляет собой одинарную связь или двойную связь, где

если Q_8 и Q_9 соединены одинарной связью, то

Q_8 представляет собой CH_2; и

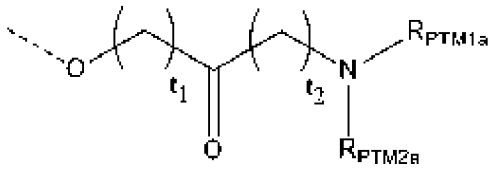
Q_9 представляет собой $CH(R_{PTM3})$ или $N(R_{PTM3})$;

если Q_8 и Q_9 соединены двойной связью, то

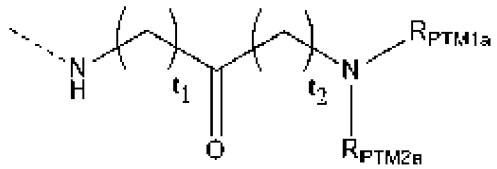
Q_8 представляет собой CH; и

Q_9 представляет собой $C(R_{PTM3})$;

R_{PTM3} представляет собой -OH; -Cl; -F; -CN; необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C6алкил, необязательно замещенный C1-C6алкокси (например, -



OCH_3 или $-OCH_2CH_3$); необязательно замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl; -F, -CN или -OH) или необязательно замещенный



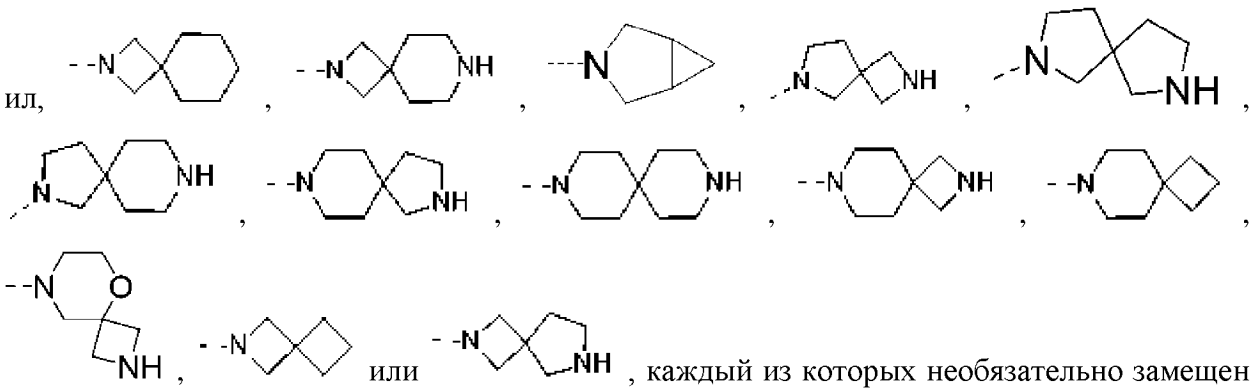
(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом, C1-C4алкокси, -Cl, -F, -CN или -OH);

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH_3 или CH_2CH_3), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$) или CH_2OCH_3;

каждый t_1 независимо равняется 1, 2, 3, 4 или 5; и

каждый t_2 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_{PMT2} представляет собой H, OH, CN, -F, -Cl, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный $-NH_2$ (например, -N(C1-C3алкил)$_2$ или -NH(C1-C3алкил)), необязательно замещенный линейный или разветвленный -O-C1-C4алкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероциклоалкил (например, азетидин-1-ил, азетидин-1-ил-3-ол, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил, гомопиперазин-1-



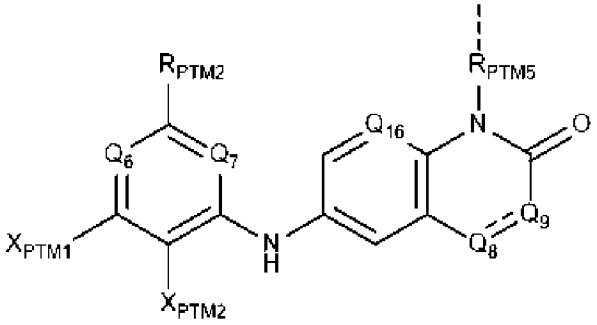
ил, , , ,

замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2) или необязательно замещенный C5-C6арил (например, необязательно замещенный одним или более из линейного или разветвленного C1-C6алкила, C1-C6алкокси, -CN, -F, -Cl или NH_2); и

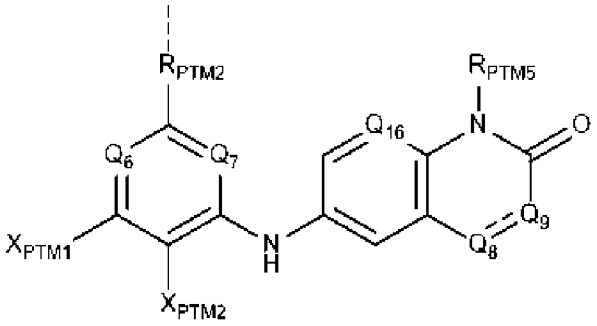
⸗ в PTM обозначает точку присоединения к L; и

(c) L представляет собой химическую линкерную группу, ковалентно соединяющую CLM и PTM.

2. Соединение по п. 1, где PTM имеет химическую структуру, выбранную из



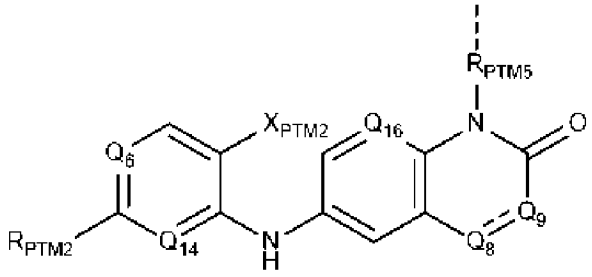
(PTMIIb1) и



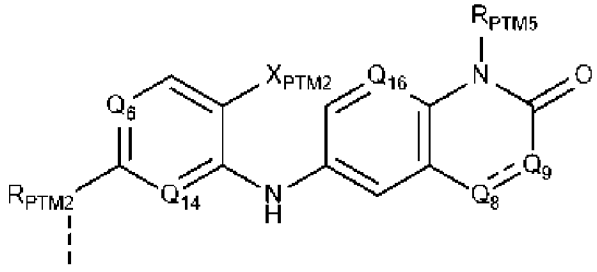
(PTMIIc1),

где ⸗ в PTM обозначает точку присоединения к L.

3. Соединение по п. 1, где PTM имеет химическую структуру, выбранную из



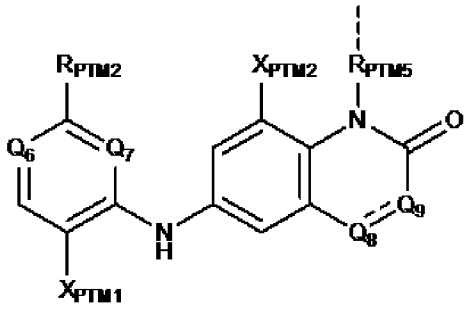
(PTMIIb2) и



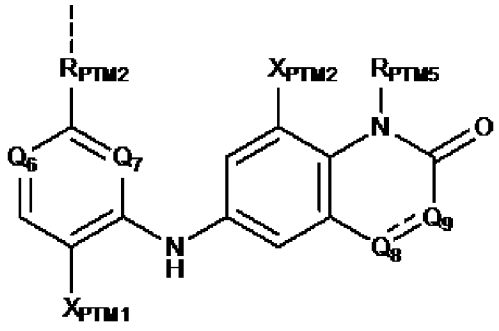
(PTMIIc2),

где ⸗ в PTM обозначает точку присоединения к L.

4. Соединение по п. 1, где PTM имеет химическую структуру, выбранную из



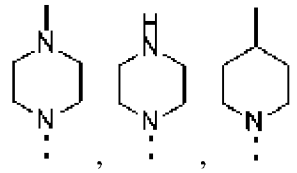
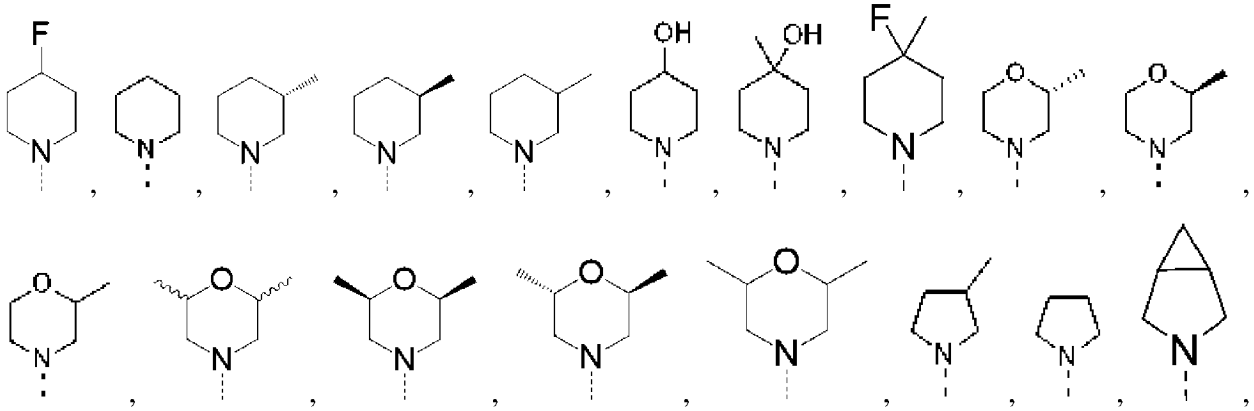
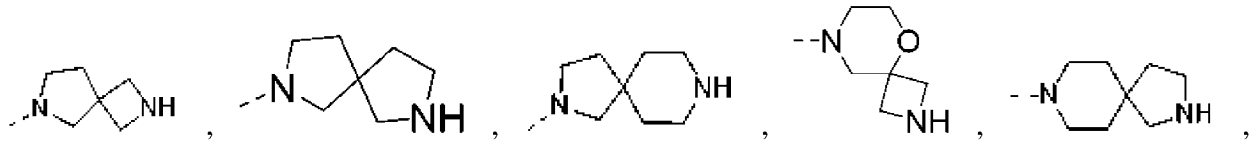
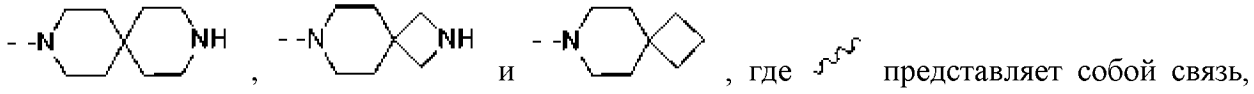
(PTMIIb4) и

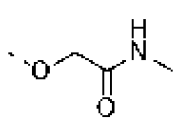
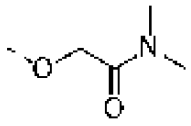
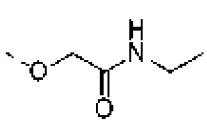
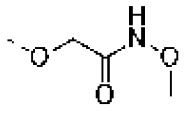
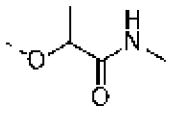
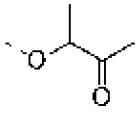


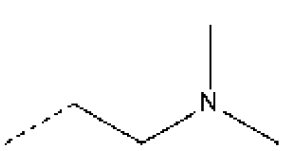
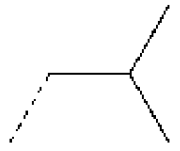
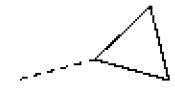
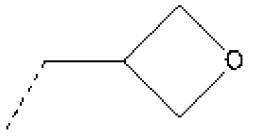
(PTMIIc4),

где ⸗ в PTM обозначает точку присоединения к L.

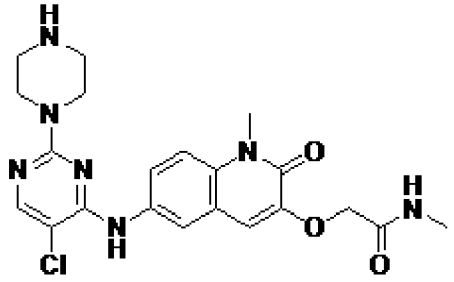
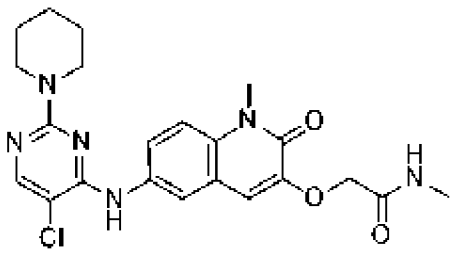
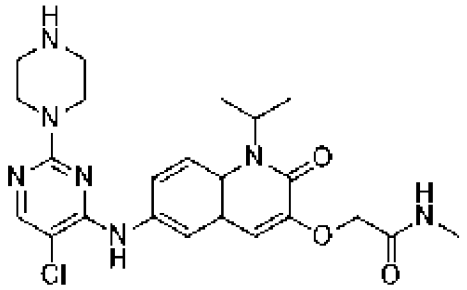
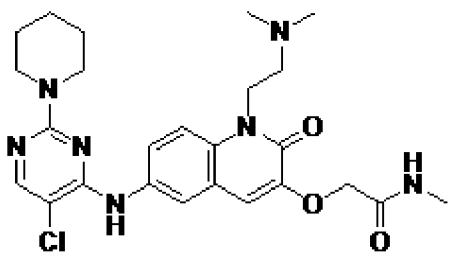
5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

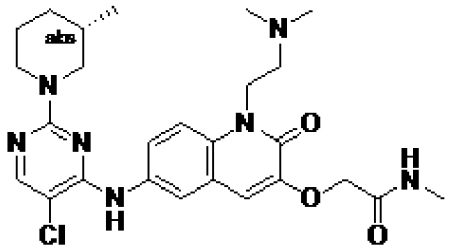
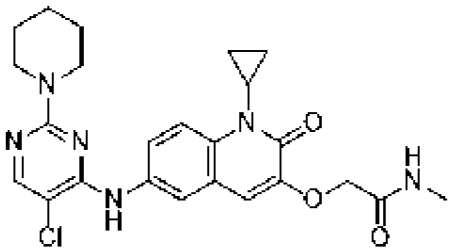
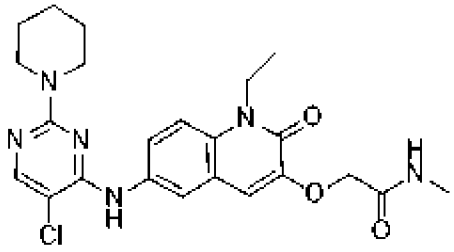
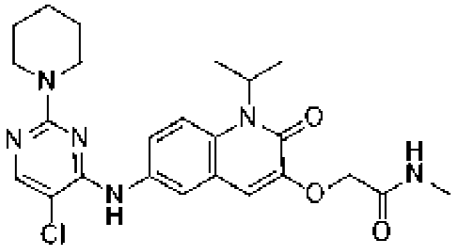
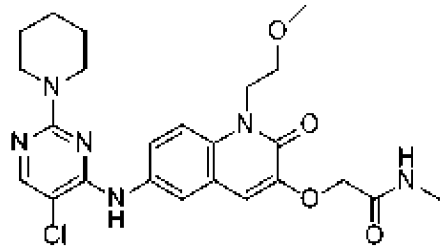
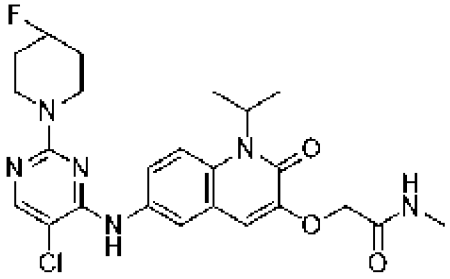
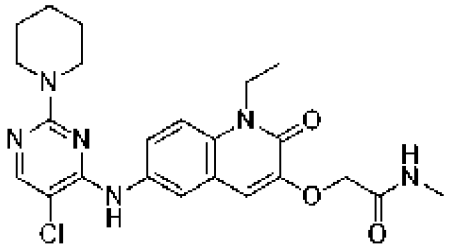
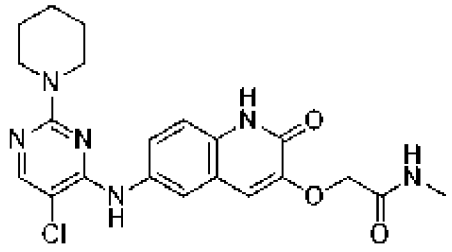
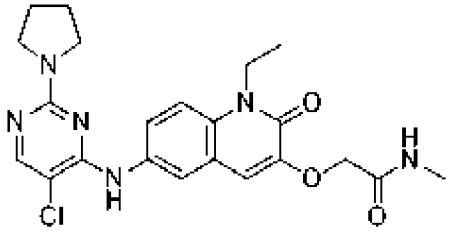
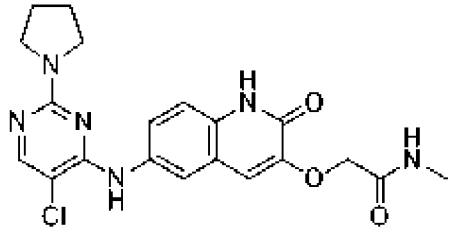
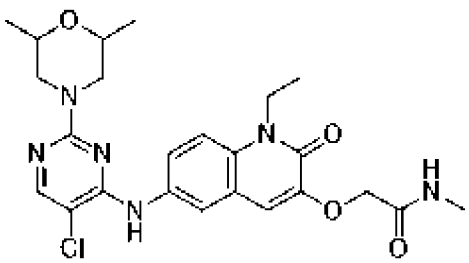
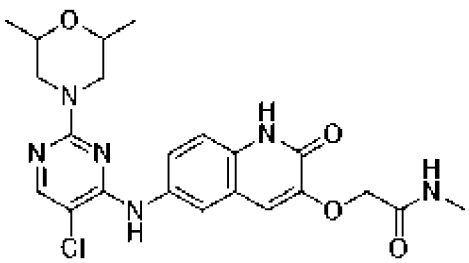
(a) R_{PTM2} в PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2 и PTMIIc4 выбран из H, OH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, метила, этила,  ,  ,  ,  , где представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической, и ⸗ обозначает точку присоединения к арилу или гетероарилу в PTM;

(c) R_{PTM3} в PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2 и PTMIIc4 выбран из  ,  ,  ,  ,  и  , где обозначает точку присоединения R_{PTM3} к бигетероарилу или бигетероциклу в PTM; или

(d) R_{PTM5} в PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2 и PTMIIc4 выбран из H, метила, CFH_2, CF_2H, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, пентила, гексила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где обозначает точку присоединения R_{PTM5} к атому азота бигетероарила или бигетероцикла в PTM; или

(e) их комбинацией.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где PTM представлен химической структурой  ,  ,  ,  ,

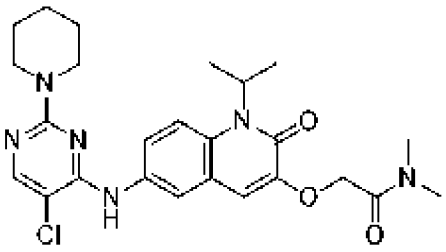
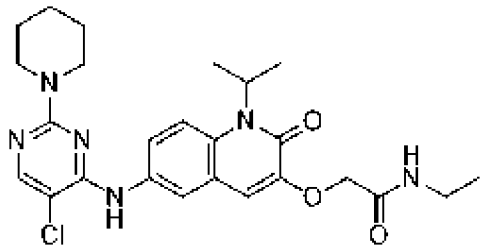
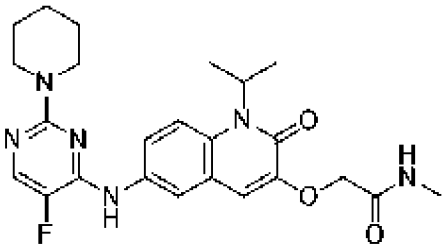
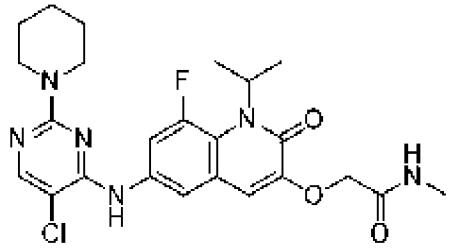

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

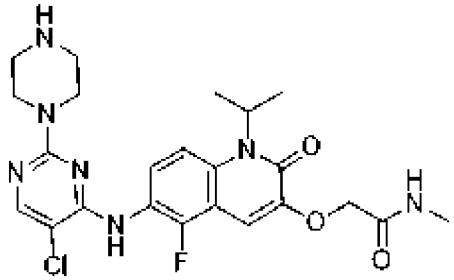
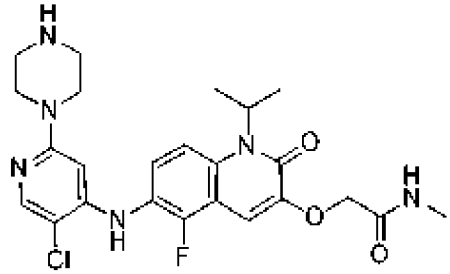
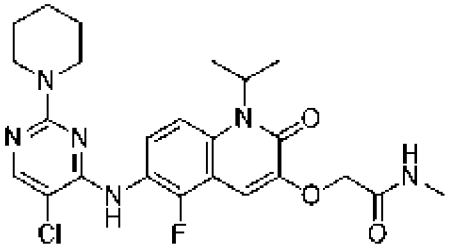
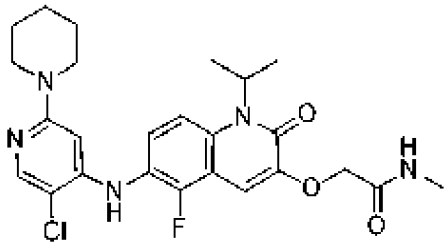
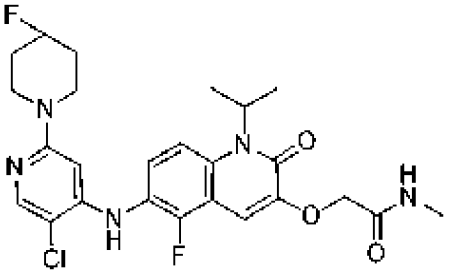
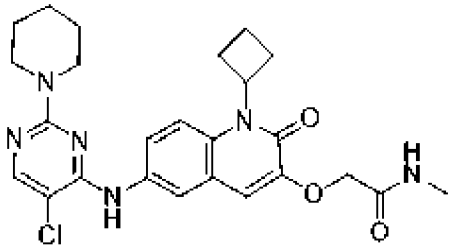
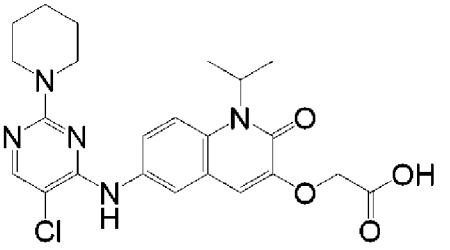
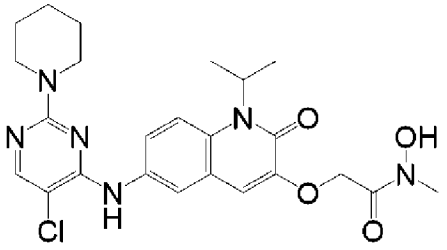
,

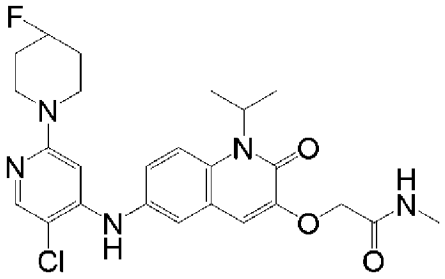
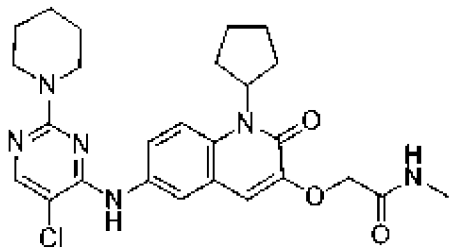
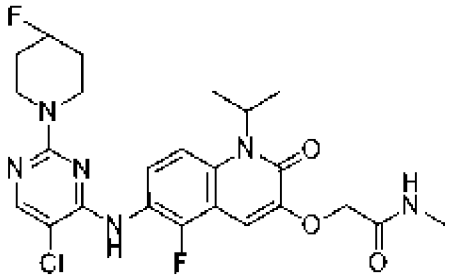
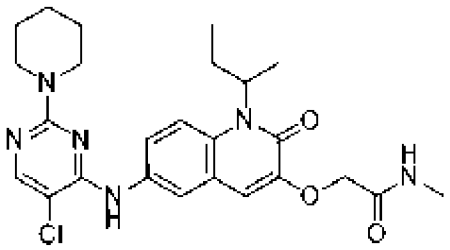
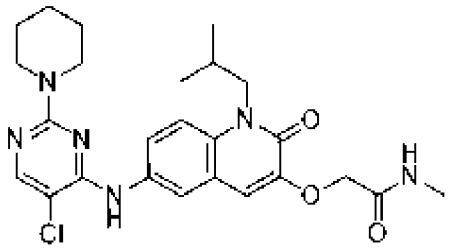
,

,

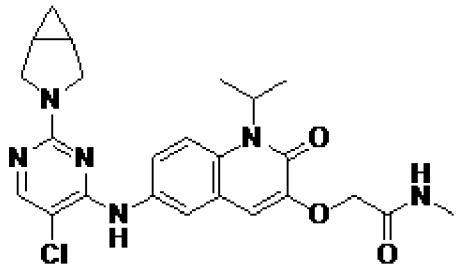
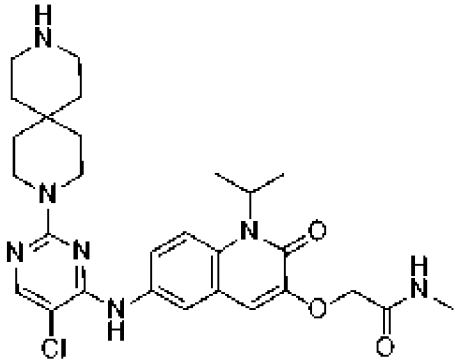
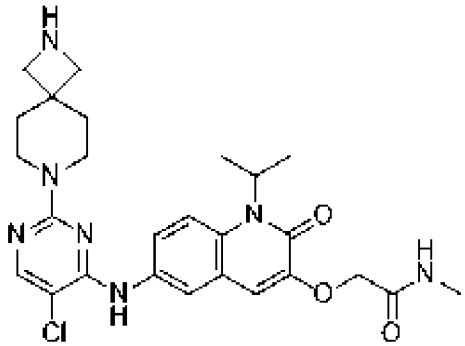
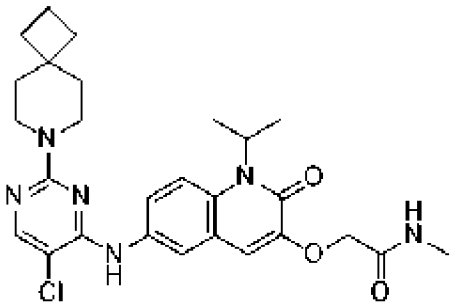

,

,

или

.

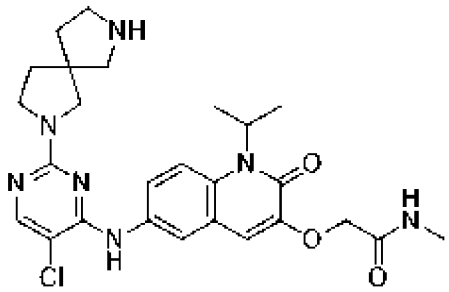
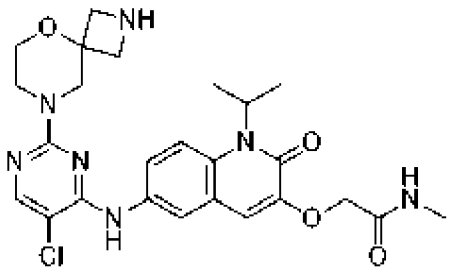
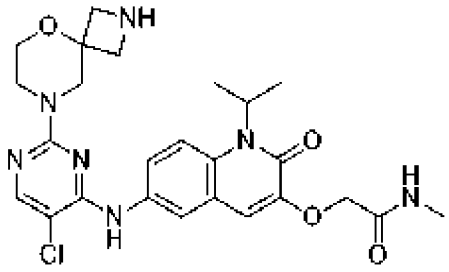
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где PTM представлен с помощью


,

,

,

,

,

,

,

,

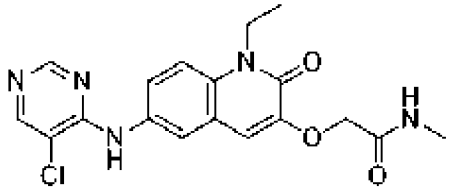
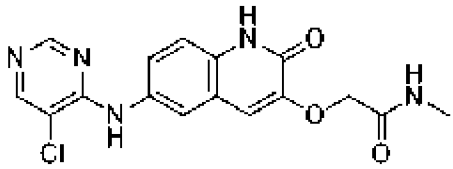
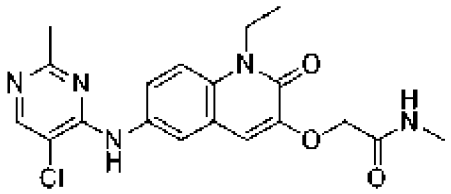
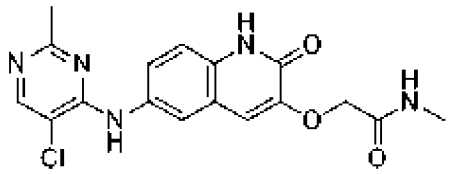

,

,

,

или

.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, где РТМ представлен с помощью

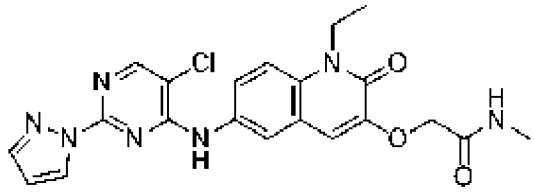
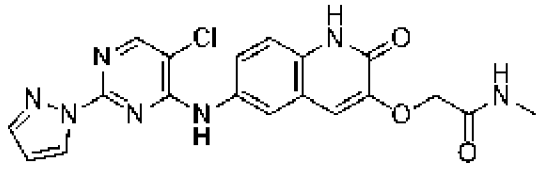

,

,

,

,


,

или

.

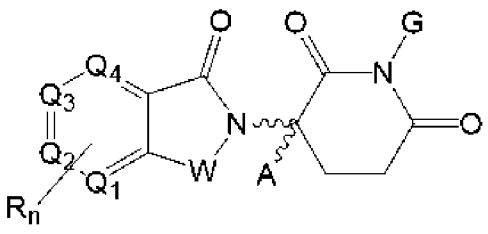
9. Соединение по любому из пп. 1-5, где РТМ представлен с помощью


,

,

или

.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, где РТМ представлен с помощью


или

.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где CLM имеет химическую структуру, представленную с помощью


,

где

W представляет собой CH_2, O, $CH(C_{1-3}$алкил) (например, $CH(CH_3)$) или C=O;

G представляет собой H, метил или OH;

каждый из Q_1, Q_2, Q_3 и Q_4 независимо представляет собой N, CH или CR;

A представляет собой H, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, Cl или F;

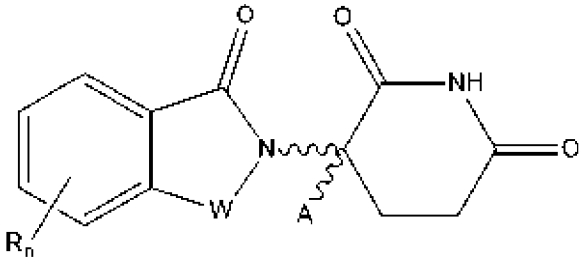
n представляет собой целое число от 1 до 4;

R представляет собой связь, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C1-C6 линейный или разветвленный алкил (например, C1-C3алкил и/или необязательно замещенный одним или более атомами галогена), незамещенную или замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропокси, пентокси или гексокси; где алкоксил необязательно замещен одним или более из галогена, C1-C3алкила, галогеналкила или C1-C3фторалкила), необязательно замещенный 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN или $-NO_2$, где один R ковалентно присоединен к L;

каждый из R' и R" независимо выбран из связи, H и замещенного или незамещенного C1-C4алкила (например, метила или этила);

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

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где CLM имеет химическую структуру, представленную с помощью



,

Формула (g)

где

W представляет собой CH_2, O, $CH(C_{1-3}$алкил) (например, $CH(CH_3)$) или C=O;

A представляет собой H, метил или необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R независимо выбран из H, O, OH, N, NH, NH_2, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6алкила), C1-C6алкокси и -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере одно из C1-C6алкила, C4-C7арила или их комбинации), арила (например, C5-C7арила), амина, амида или карбокси), где один

R или W необязательно модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации; и

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

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где химическая линкерная группа содержит химическое структурное звено, представленное формулой

$-(A^L)_q-$,

где

$-(A^L)_q-$ представляет собой группу, которая соединена с CLM и PTM;

q представляет собой целое число, которое больше или равняется 1;

каждый A независимо выбран 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≡C, моноциклического или бициклического C_{3-11}циклоалкила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклического или бициклического C_{3-11}гетероциклила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклила, необязательно замещенного 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, и гетероарила, необязательно замещенного 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}; и

каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} 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, 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный 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, CC-C_{1-8}алкил, CCH, $CH=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=CH(C_{1-8}алкил)$, $C(C_{1-8}алкил)=C(C_{1-8}алкил)_2$, 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, $CON(C_{1-8}алкил)_2$, $N(C_{1-8}алкил)CONH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)CON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH(C_{1-8}алкил)$, $NHCON(C_{1-8}алкил)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}алкил)SO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $N(C_{1-8}алкил)$ $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NHSO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NHSO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NHSO_2NH_2$.

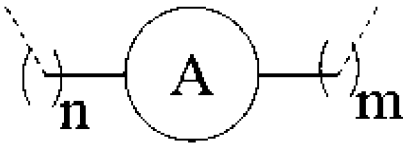
14. Соединение по любому из пп. 1-12, где химическая линкерная группа включает необязательно замещенный C_1-C_{50}алкил (например, C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}-, C_{20}-, C_{21}-, C_{22}-, 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 атом углерода необязательно заменен на $CR^{L1}R^{L2}$, 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≡C, моноциклический или бициклический C_{3-11}циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спироциклоалкил, необязательно замещенный 1-9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, моноциклический или бициклический C_{3-11}гетероциклил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C_{5-13}спирогетероциклил, необязательно

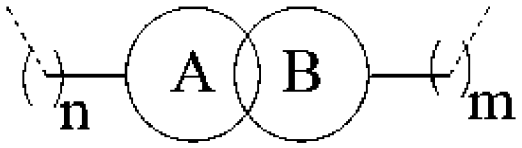
замещенный 1-8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, или гетероарил, необязательно замещенный 1-6 группами R^{L1} и/или R^{L2}; и

каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} 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, 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($C_{1-8}алкил)_2$, 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) $SO_2N(C_{1-8}алкил)_2$, $NHSO_2NH(C_{1-8}алкил)$, $NHSO_2N(C_{1-8}алкил)_2$ или $NHSO_2NH_2$.

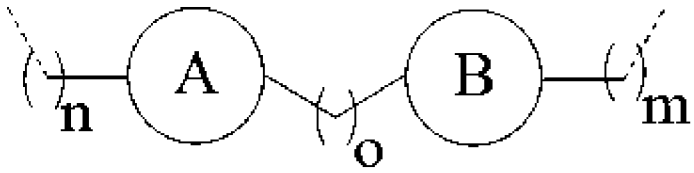
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где химическая линкерная группа выбрана из:



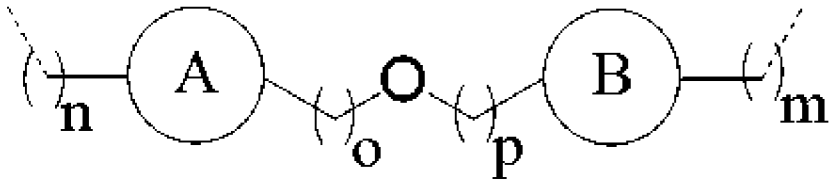
,



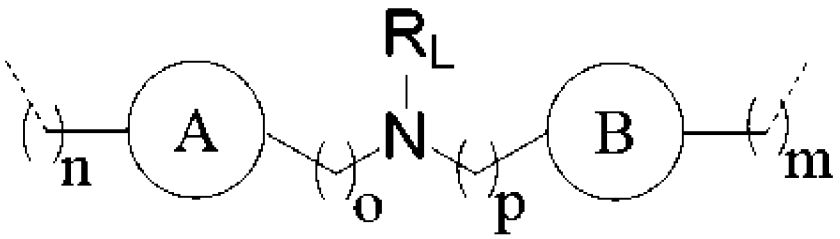
,



,



,

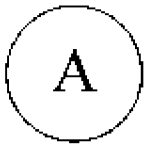
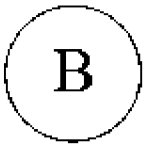


и



,

где

каждый из  и  независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги обозначают спироциклические кольца;

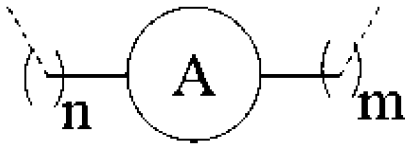
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

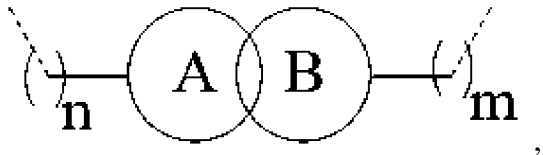
R_L выбран из H и C_{1-3}алкила;

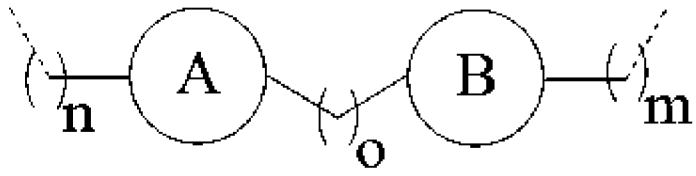
линкер необязательно замещен по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br); и

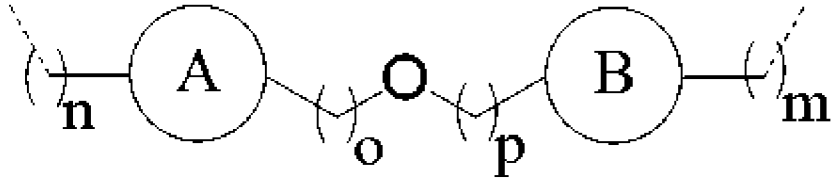
 обозначает точку присоединения к PTM или CLM.

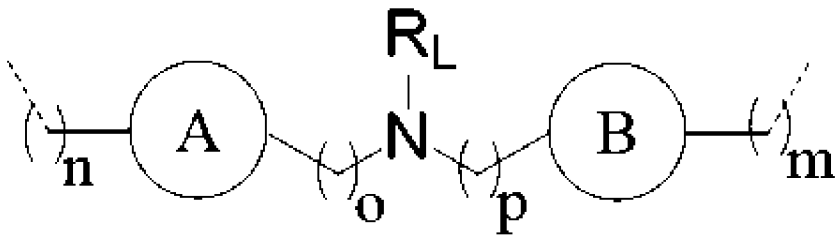
16. Соединение по любому из пп. 1-14, где химический линкер имеет химическую структуру:


,


,

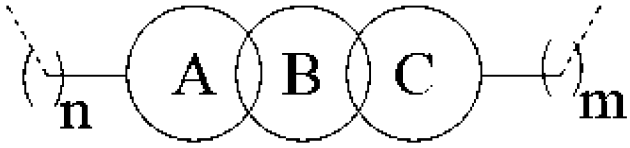

,


,

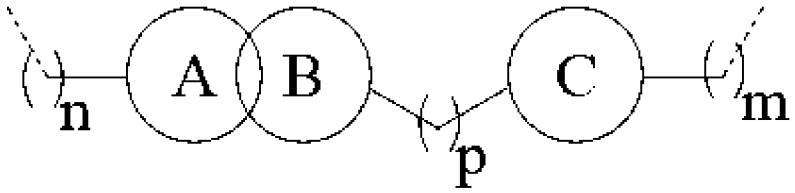

,



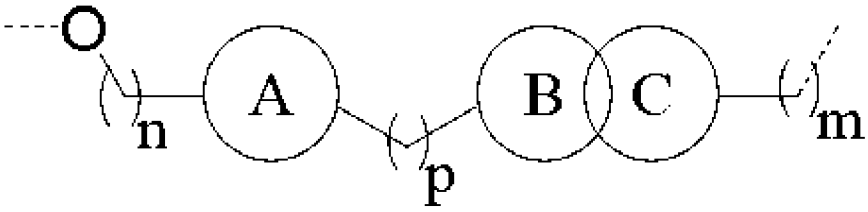
,



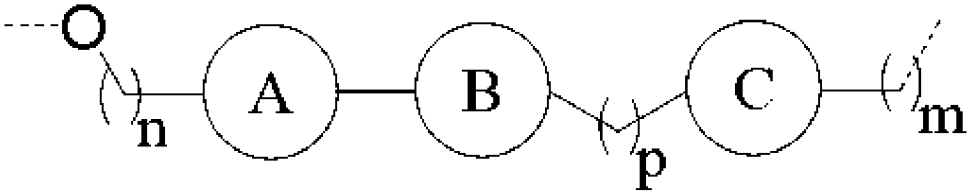
,



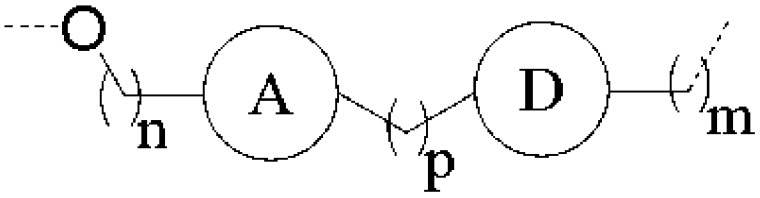
,



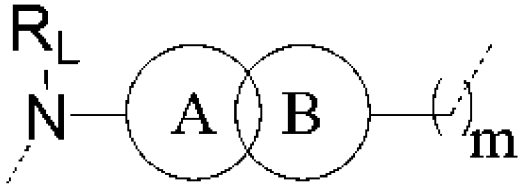
,



,

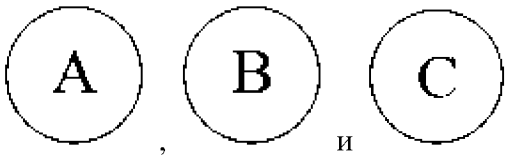


и

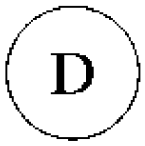


,

где

каждый из 

, и независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги обозначают спироциклические кольца;



представляет собой 8-10-членный мостиковый циклоалкил, 8-10-членный мостиковый гетероциклоалкил, 3-7-членный гетероциклил с одной или двумя двойными связями (например, 3-7-членный гетероциклил с одной или двумя двойными связями) или 7-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил (например, 7-9-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил);

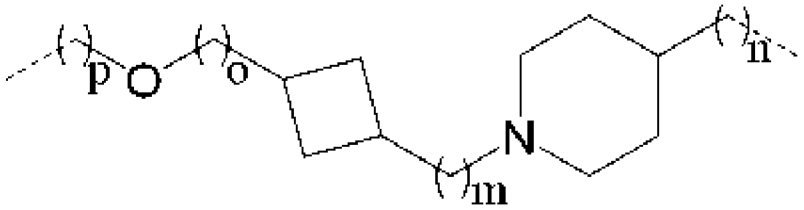
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_L выбран из H и C_{1-3}алкила;

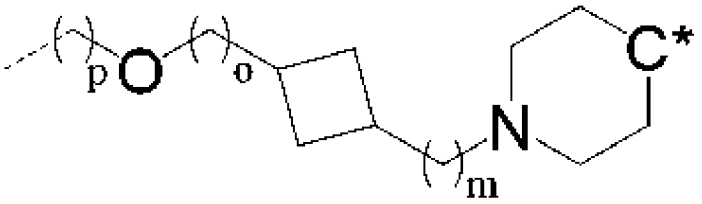
линкер необязательно замещен по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила), OH и галогена (например, F, Cl или Br); и

 обозначает точку присоединения к PTM или CLM.

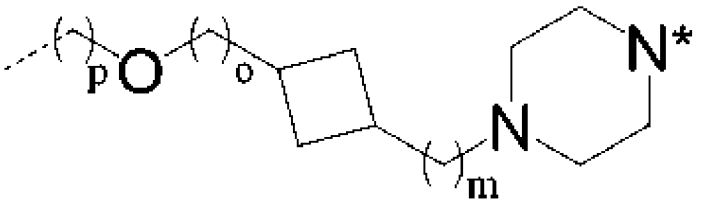
17. Соединение по любому из пп. 1-16, где химическая линкерная группа представляет собой



,



или



,

где

приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

* обозначает атом (например, азот, углерод или кислород), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

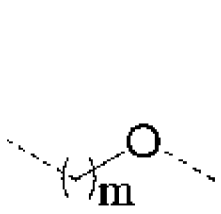
18. Соединение по п. 17, где

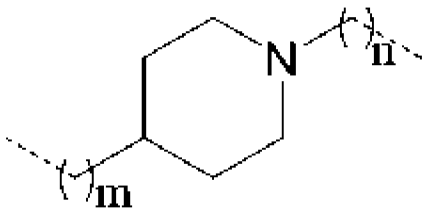
химическая линкерная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3}алкила (предпочтительно метила);

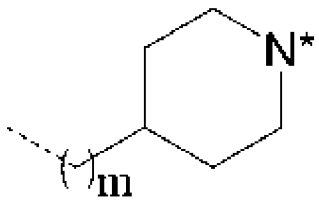
каждый из p и o равняется 0; и

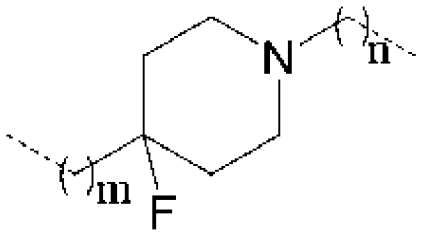
m равняется 1.

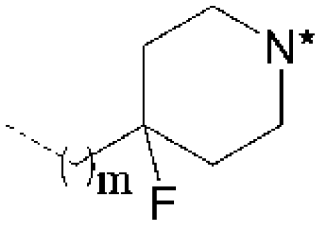
19. Соединение по любому из пп. 1-16, где химическая линкерная группа выбрана из

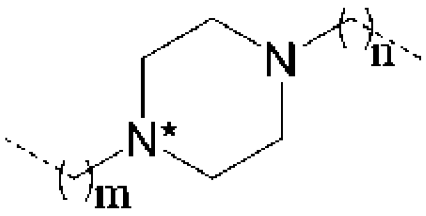


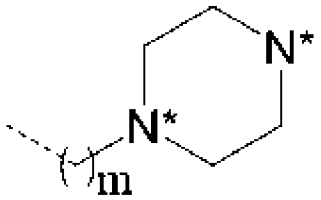
,


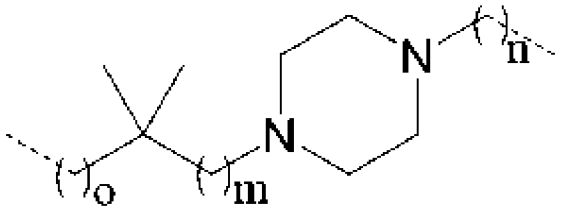
,


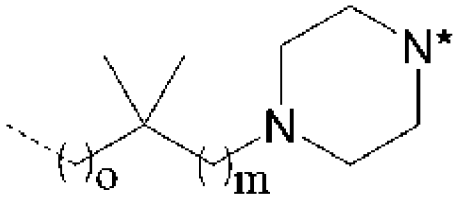
,


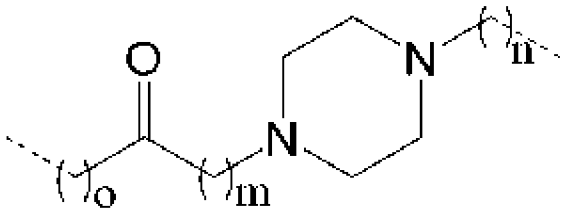
,


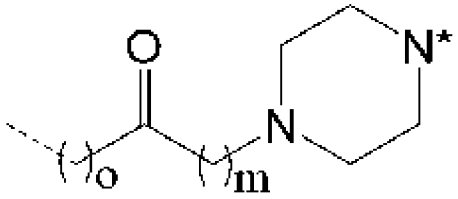
,


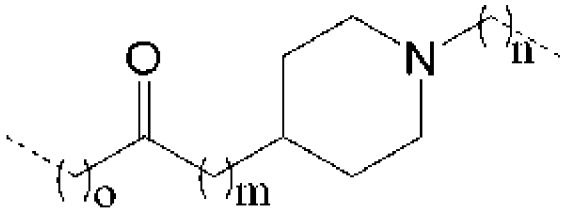
,


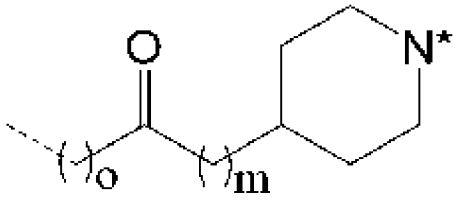
,


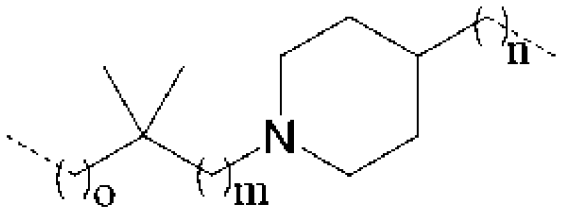
,


,


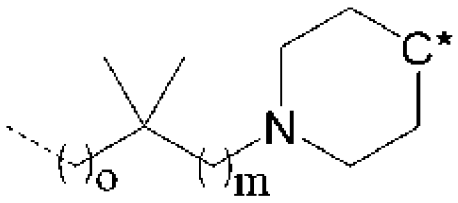
,


,


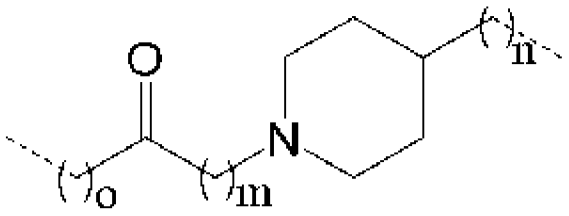
,


,


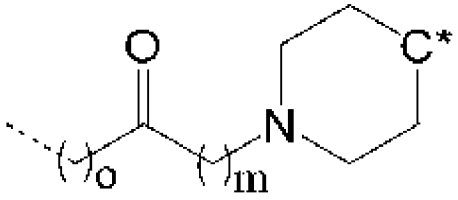
,



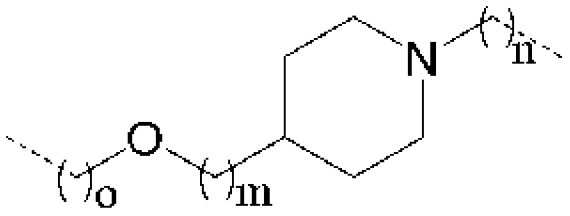
,



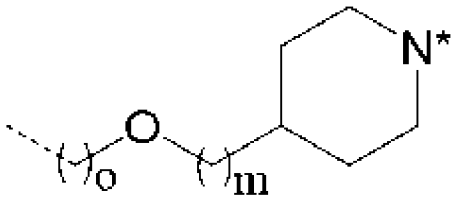
,



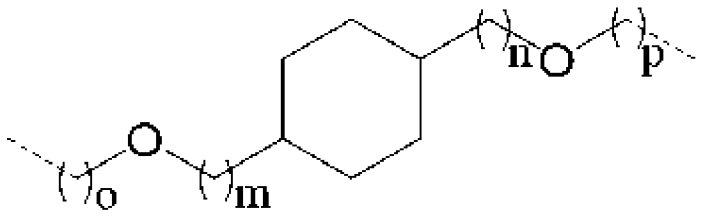
,



и



,



,

где

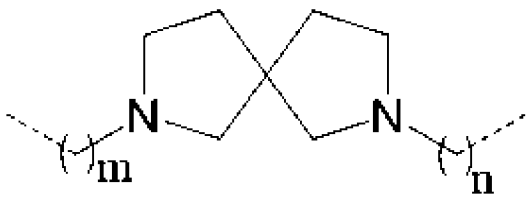
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

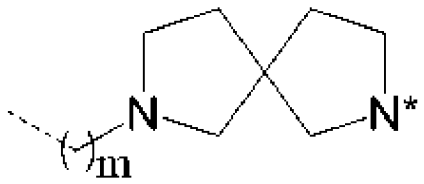
обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

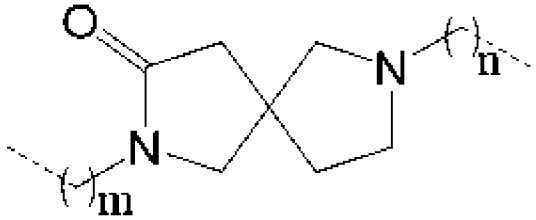
20. Соединение по любому из пп. 1-16, где химическая линкерная группа выбрана из



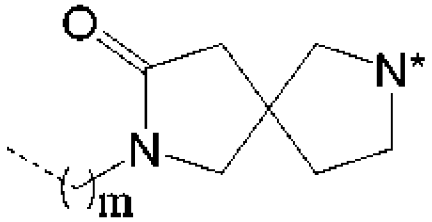
,



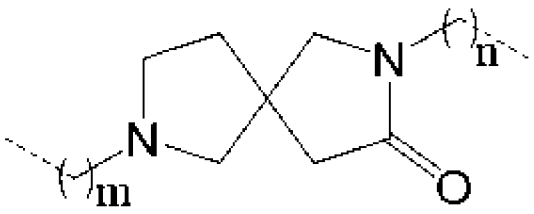
,



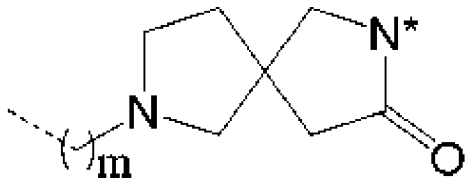
,



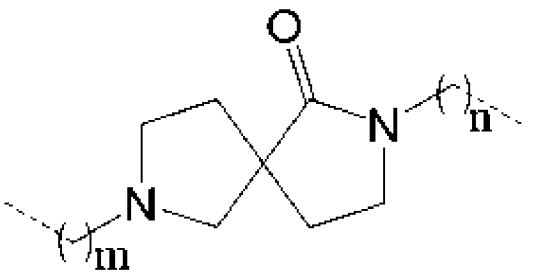
,


N
n
N
m
O

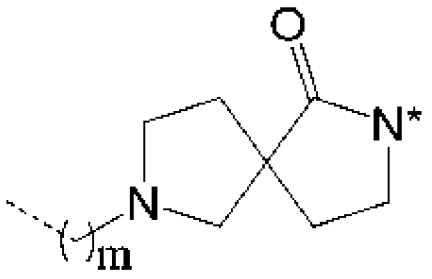
,


N*
N
m
O

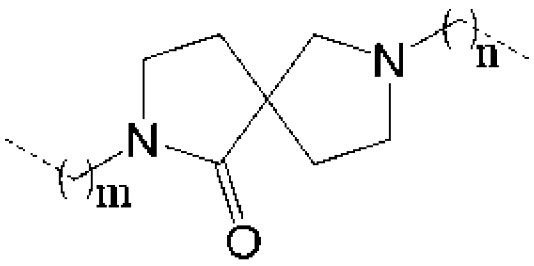
,


O
N
n
N
m

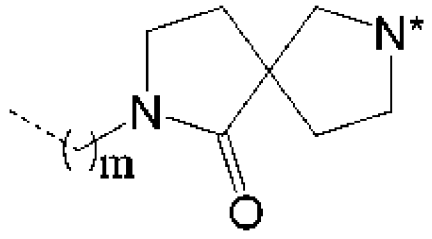
,


O
N*
N
m

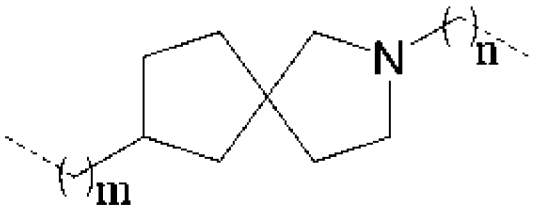
,


N
n
N
m
O

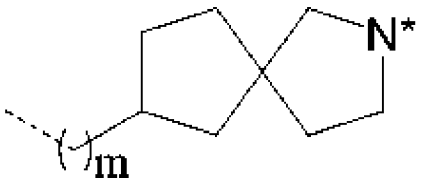
,


N*
N
m
O

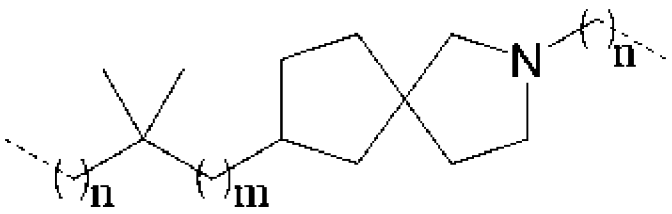
,


N
n
m

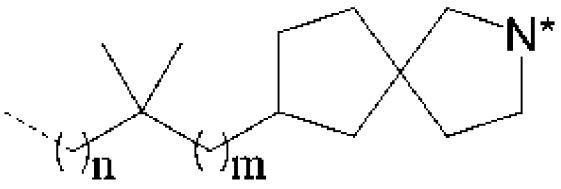
,


N*
m

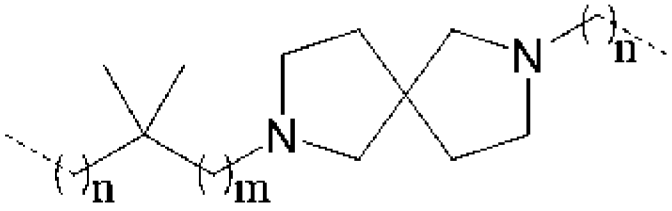
,


N
n
n
m

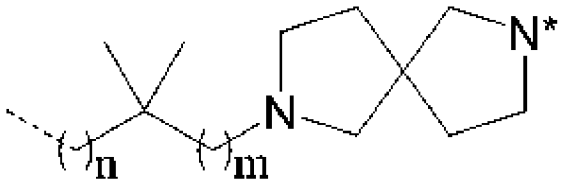
,


N*
n
m

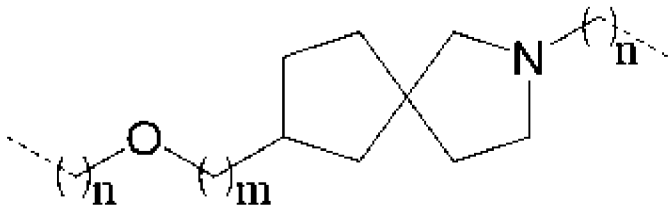
,


N
n
N
m

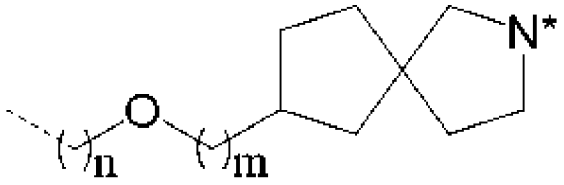
,



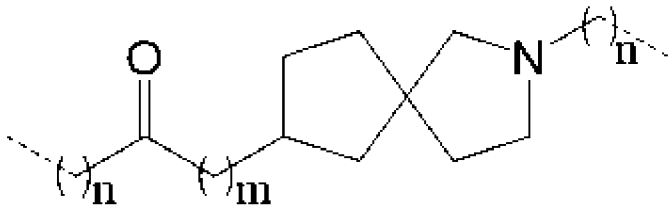
,



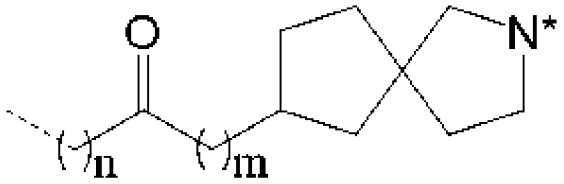
,



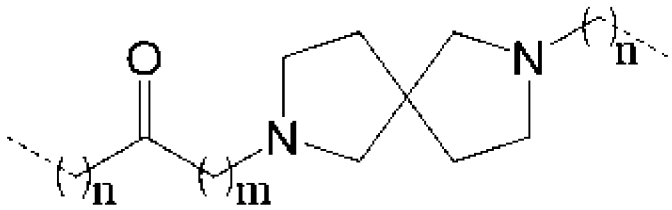
,



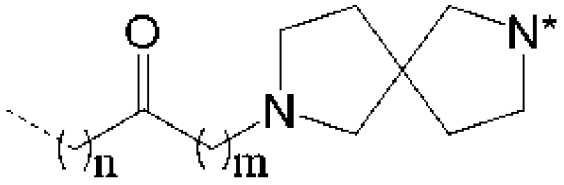
,



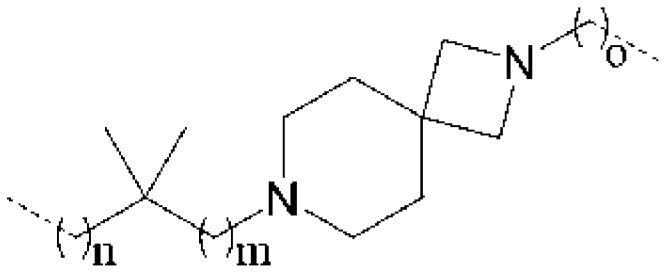
,



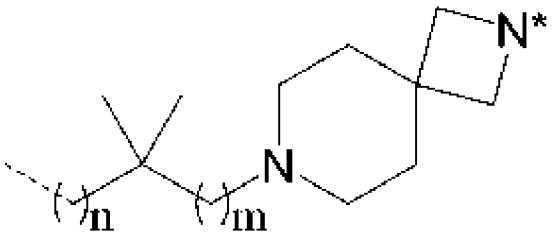
,



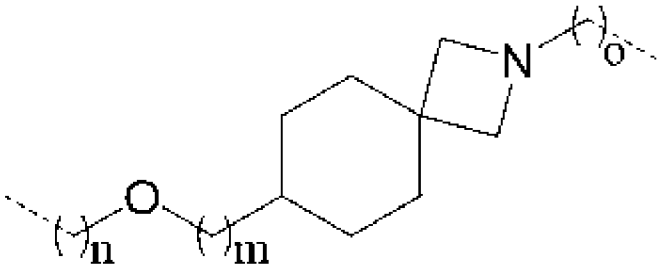
,



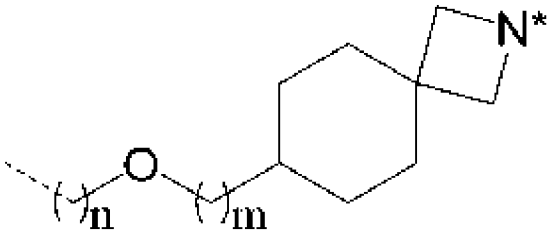
,



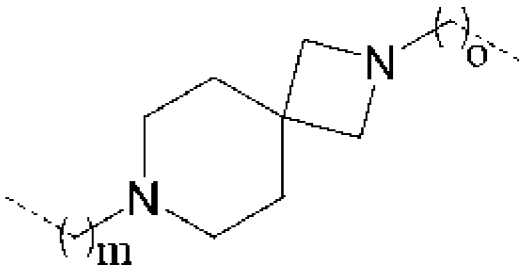
,



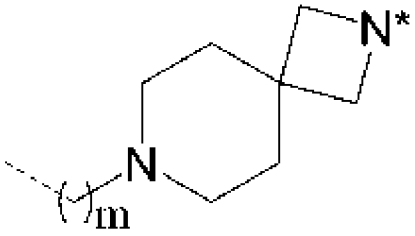
,



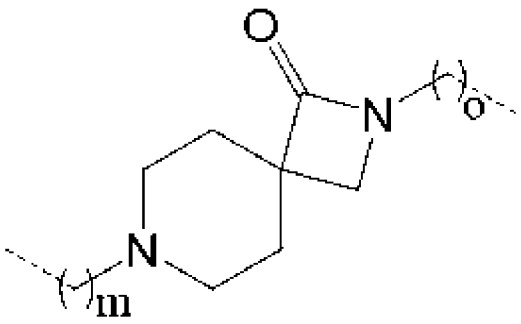
,



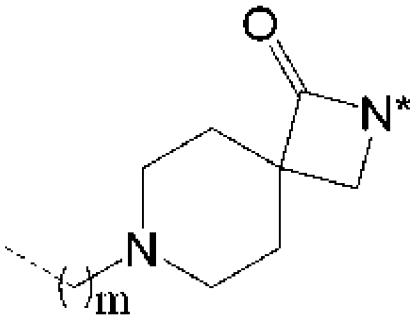
,



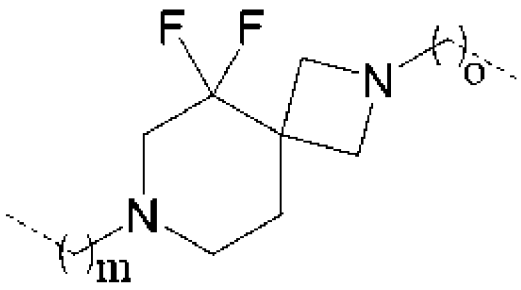
,



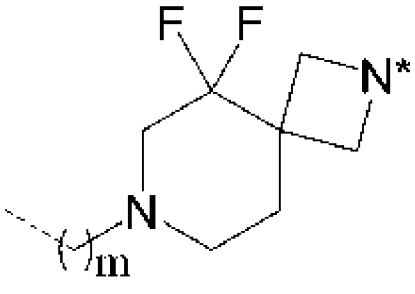
,



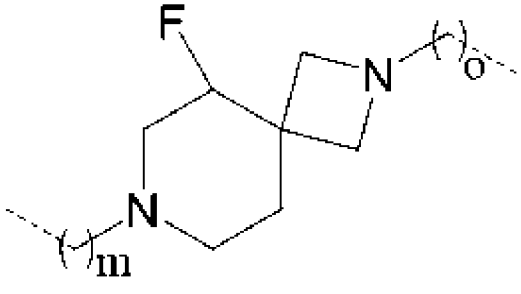
,



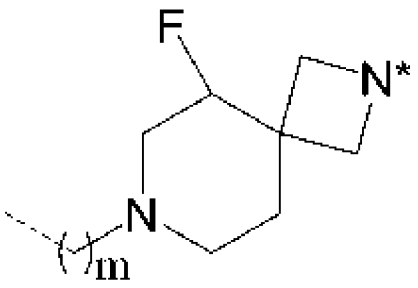
,



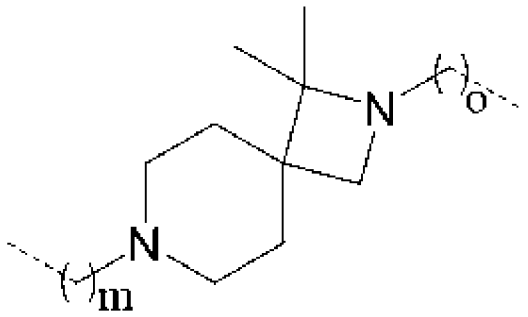
,



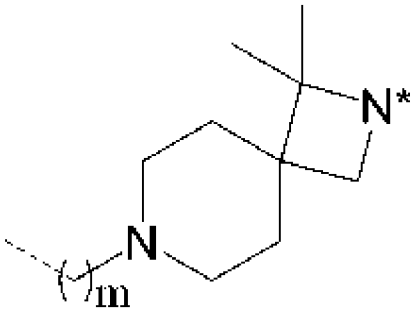
,


F
N*
N
m

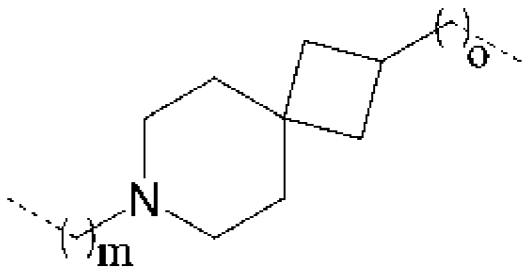
,


N
o
N
m

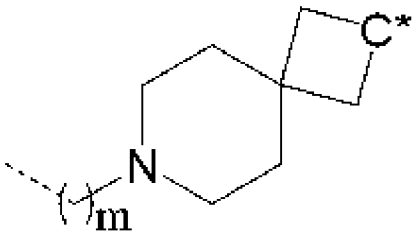
,


N*
N
m

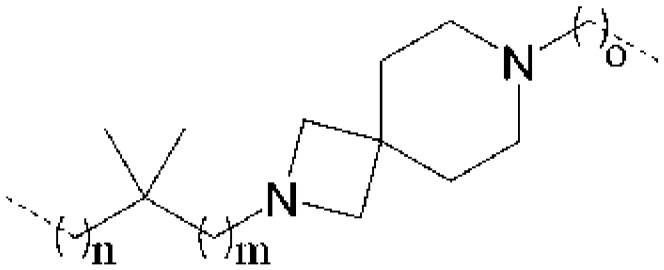
,


o
N
m

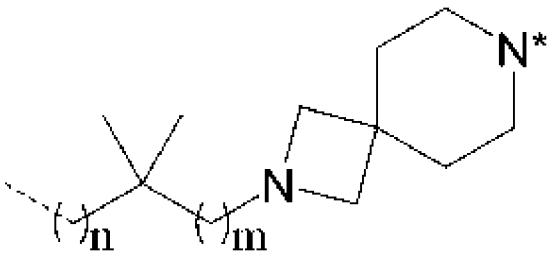
,


C*
N
m

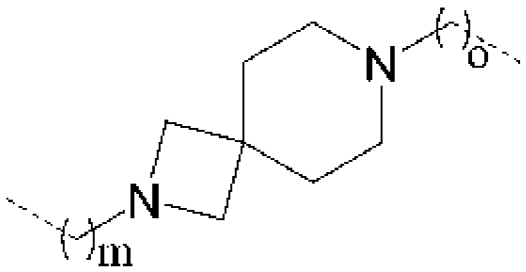
,


N
o
N
n
m

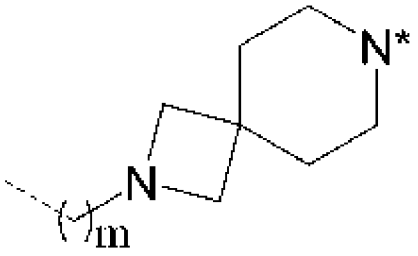
,


N*
N
m
m

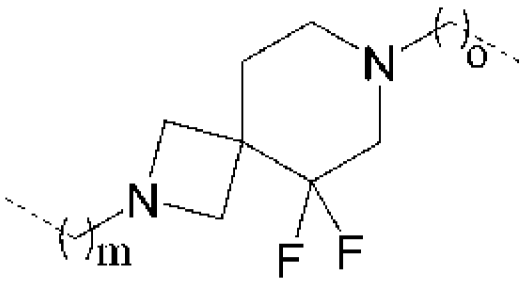
,


N
o
N
m

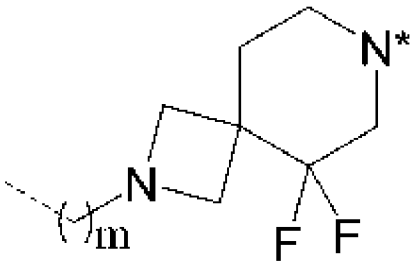
,


N*
N
m

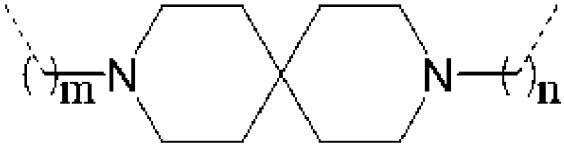
,


N
o
N
m
F
F

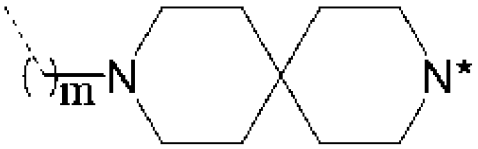
,


N*
N
m
F
F

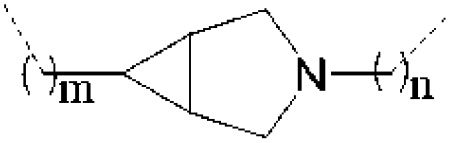
,


m
N
N
n

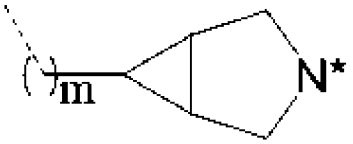
,


m
N
N*

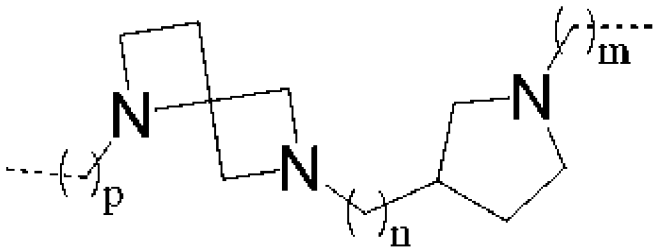
,


m
N
n

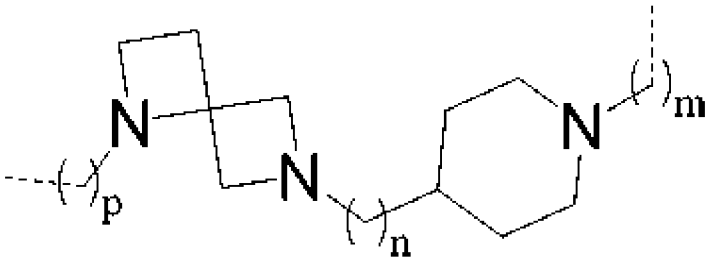
,


m
N*

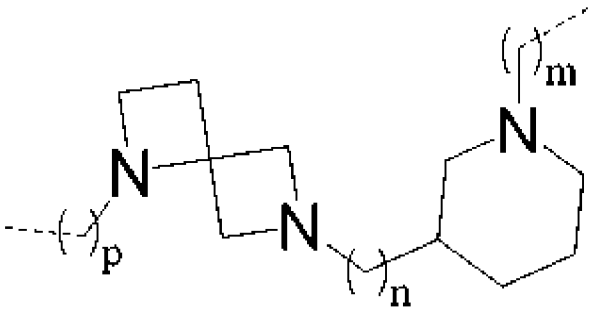
,


m
N
N
p
N
n

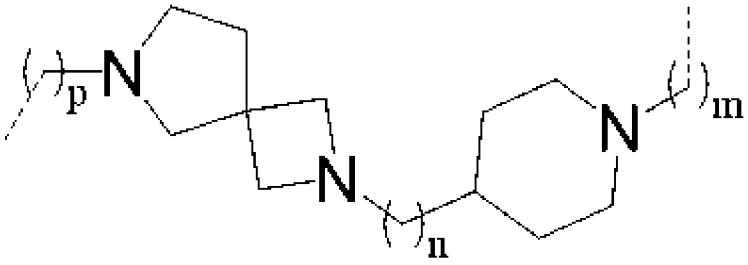
,


N
N
m
p
N
n

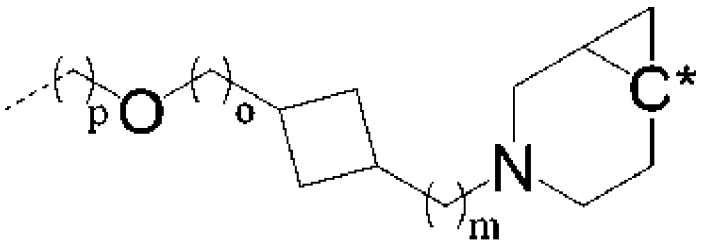
,


m
N
N
p
N
n

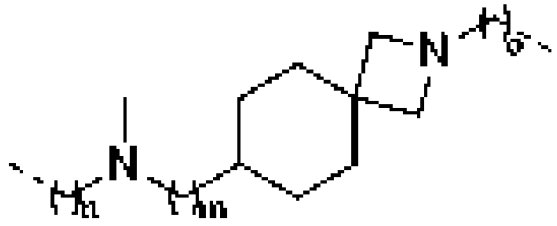
,


p
N
N
m
N
n

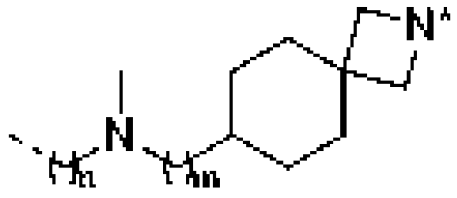
,


p
O
o
C*
N
m

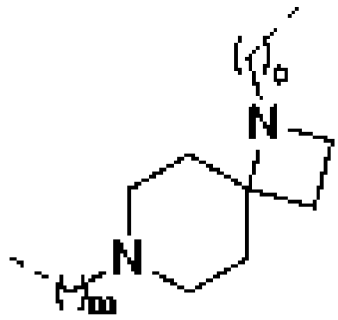
,


N
o
N
n
m

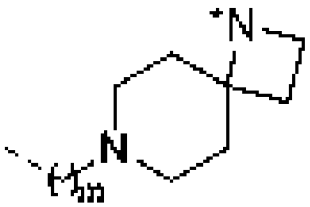
,


N*
N
n
m

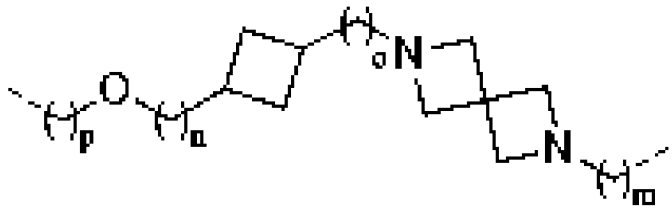
,



,



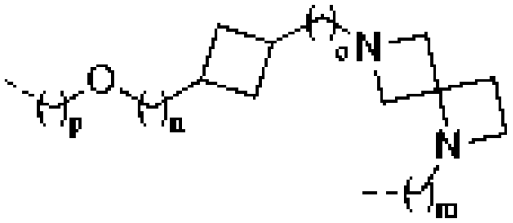
,



,



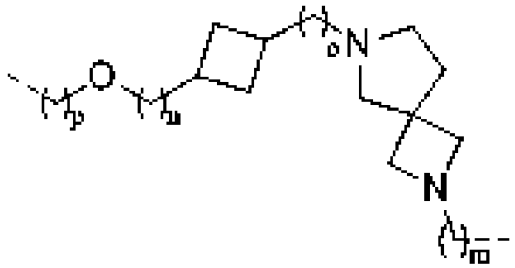
,



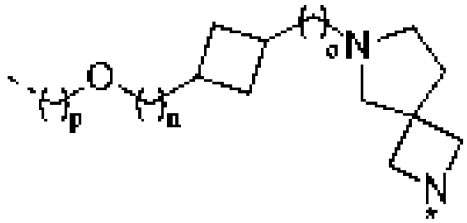
,



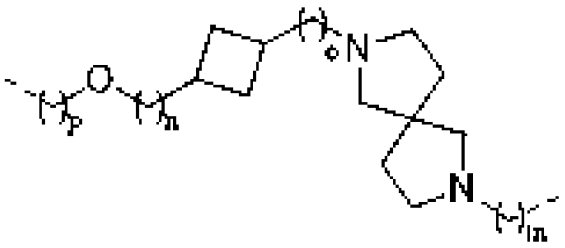
,



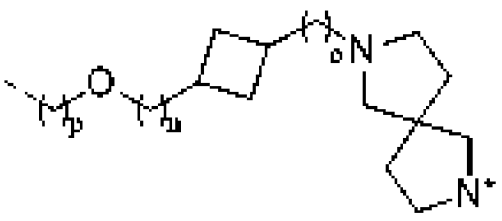
,



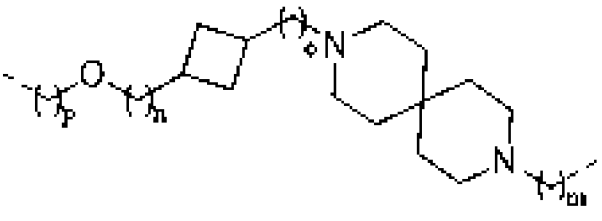
,



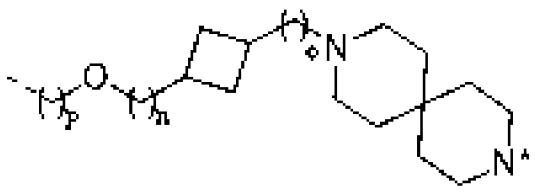
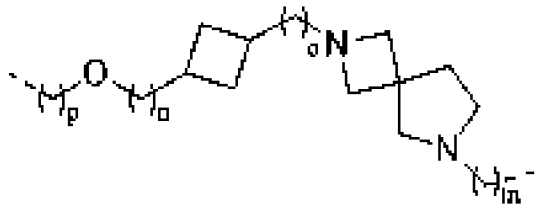
,

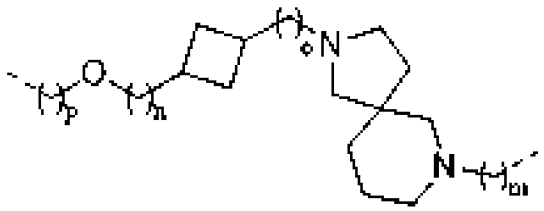


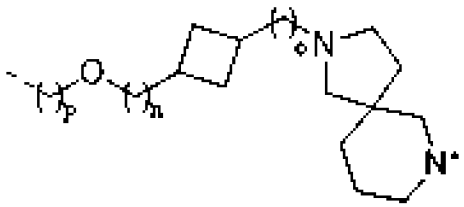
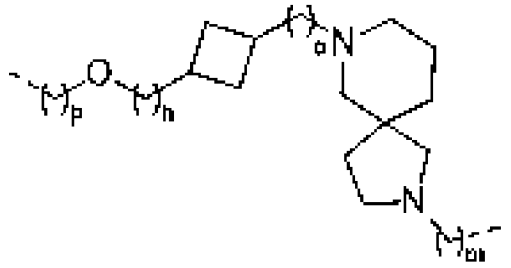
,

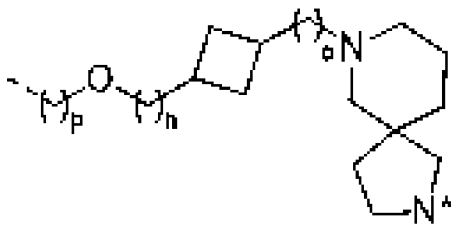


,

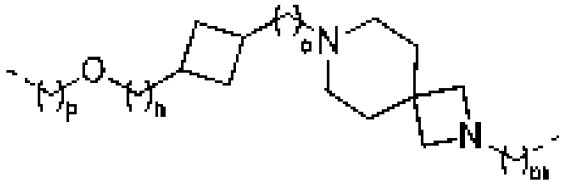
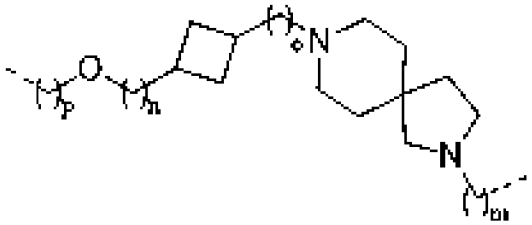

,

,

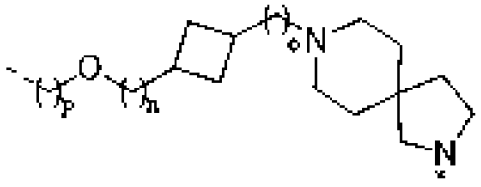
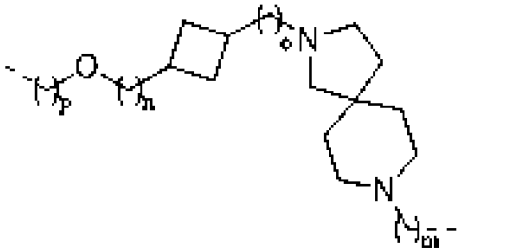

,

,

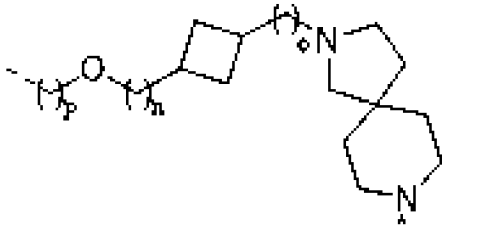
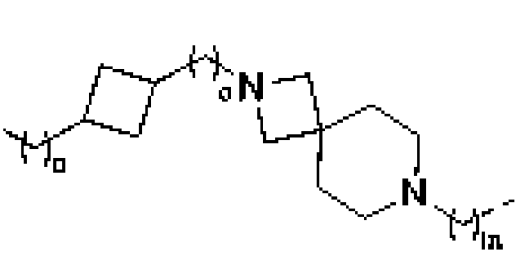

,

,

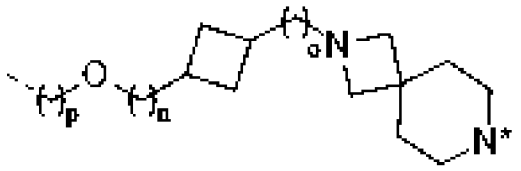
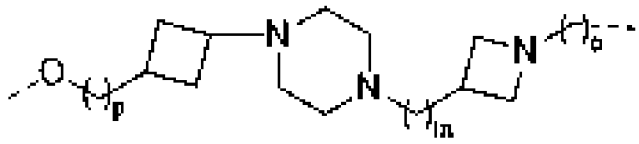
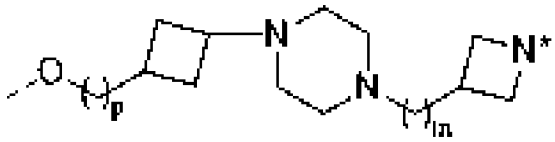

,

,


,

,


,

,


,

,


,

и

,

где

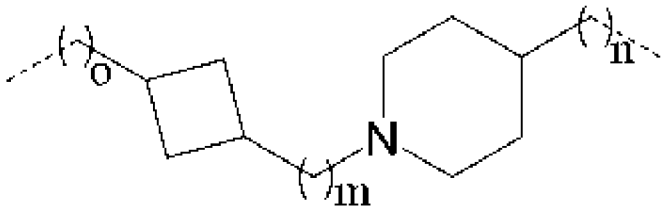
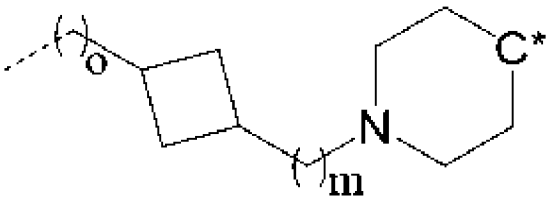
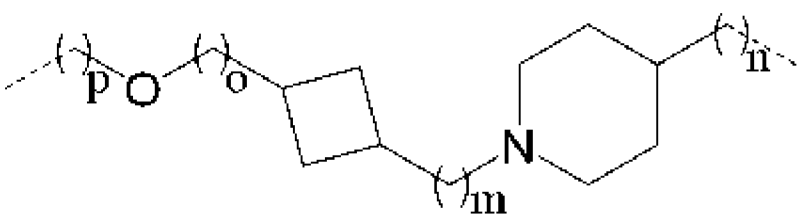
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

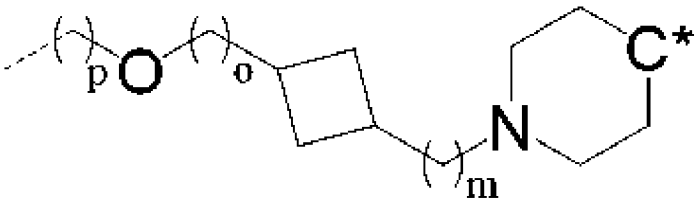
* обозначает атом (например, азот или углерод), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM;

обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

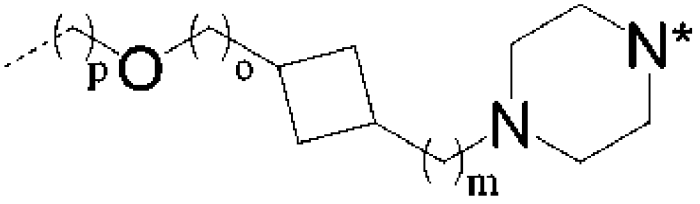
каждый из m, n и o независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

21. Соединение по любому из пп. 1-16, где химическая линкерная группа выбрана из

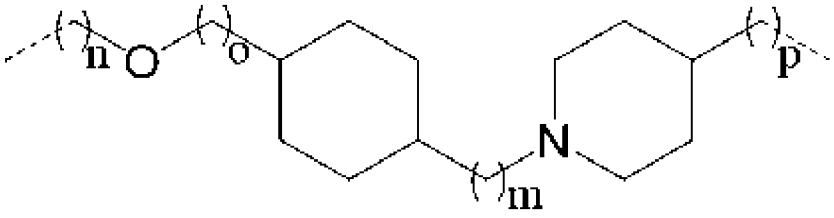

,

,

,


p
O
o
C*
N
m

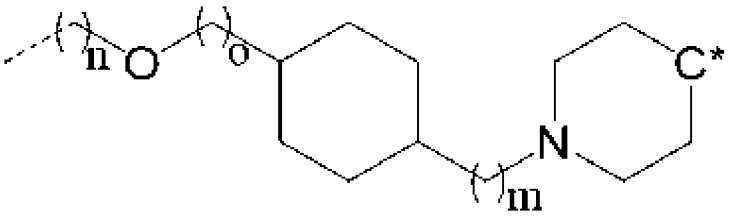
,


p
O
o
N*
N
m

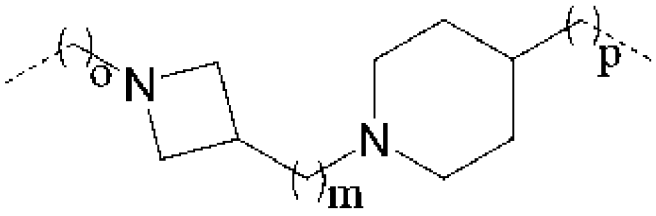
,


n
O
o
p
N
m

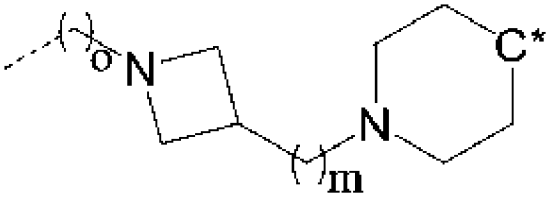
,


n
O
o
C*
N
m

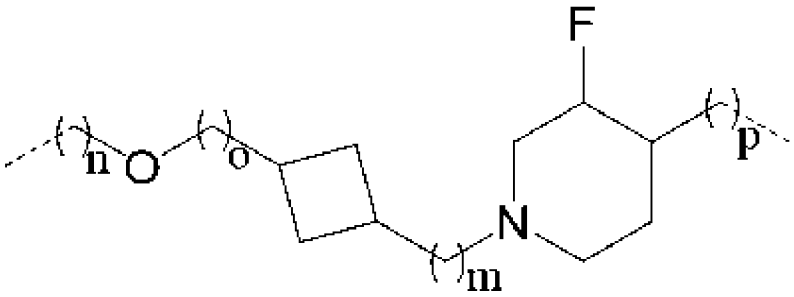
,


o
N
p
N
m

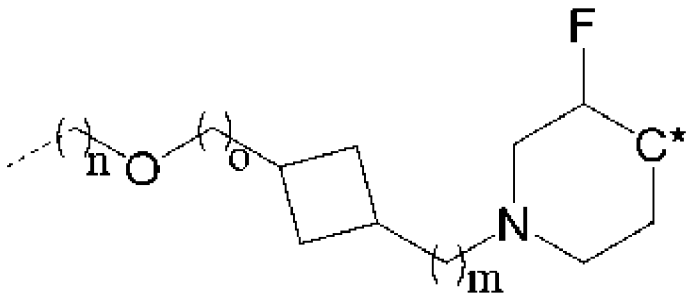
,


o
N
C*
N
m

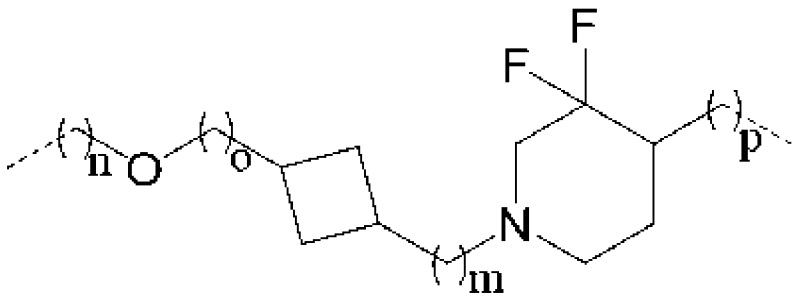
,


F
n
O
o
p
N
m

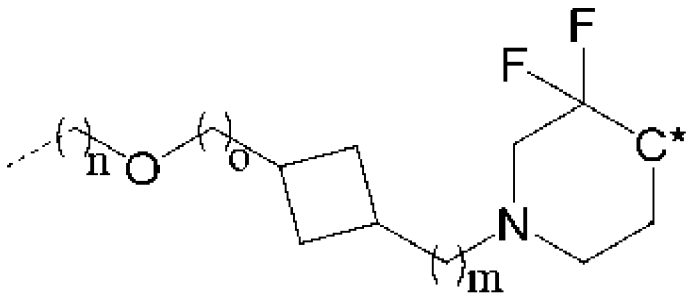
,


F
C*
N
n
O
o
m

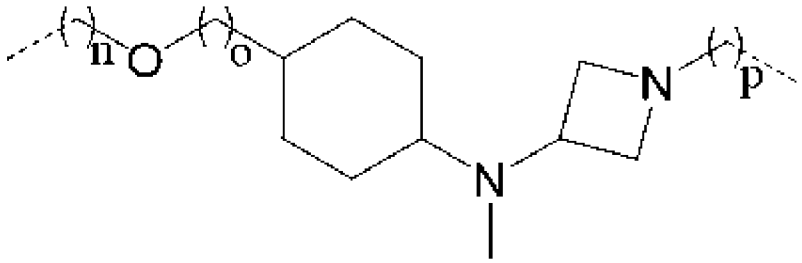
,


F
F
N
n
O
o
m
p

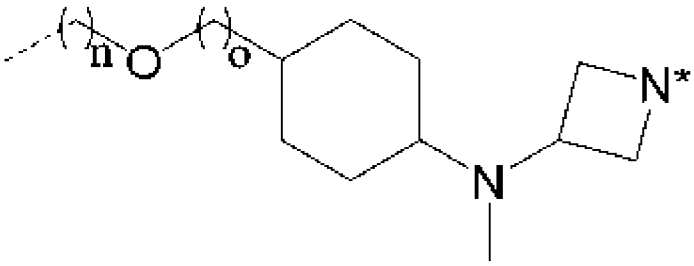
,


F
F
C*
N
n
O
o
m

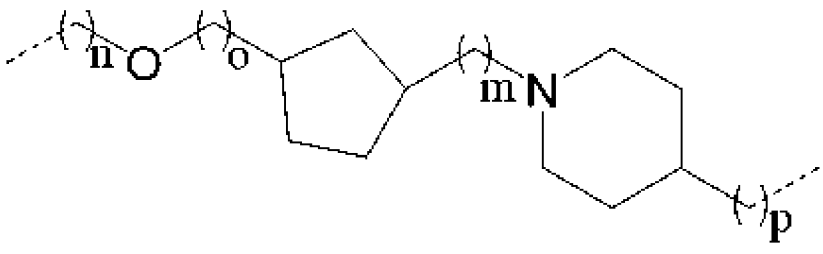
,


N
N
n
O
o
p

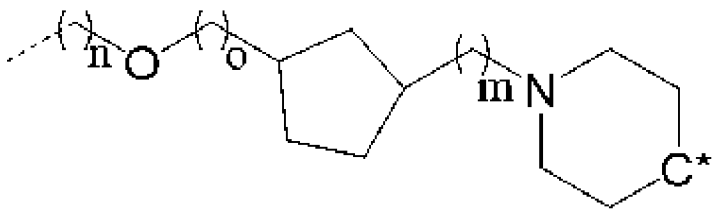
,


N*
N
n
O
o

,


m
N
n
O
o
p

,


,

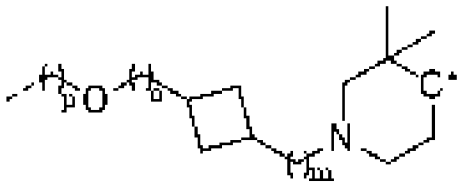

,


,


,

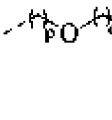

,

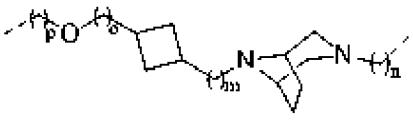

,


,


,


,


и


,

где

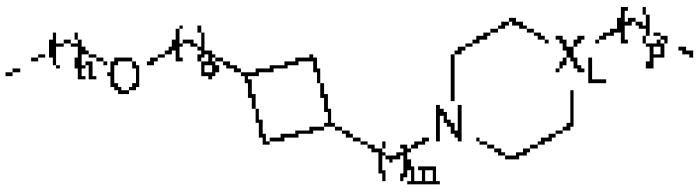
приведенные выше химические линкерные группы, которые не включают замещений, необязательно замещены по меньшей мере одним из (i) =O и (ii) 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, независимо выбранных из C_{1-3}алкила (например, метила) и галогена (например, F, Cl или Br);

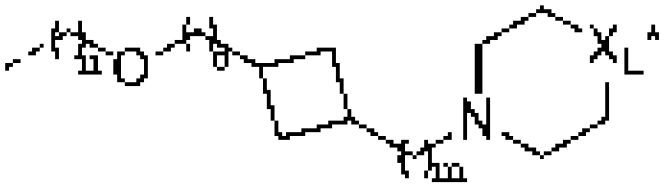
* обозначает атом (например, азот или углерод), который является общим для CLM или PTM или ковалентно связанным с ними;

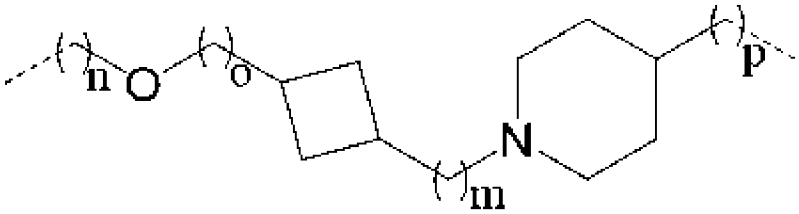
обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

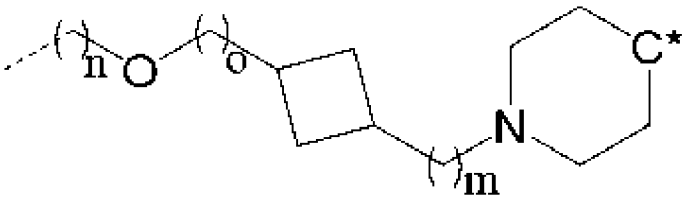
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3).

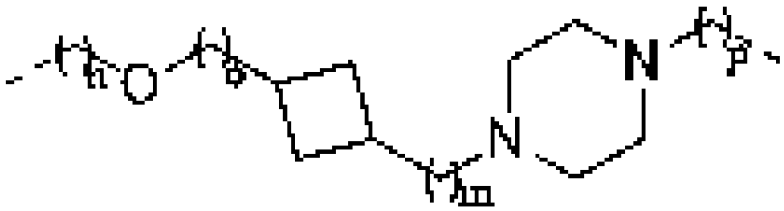
22. Соединение по любому из пп. 1-16, где химический линкер имеет химическую структуру:


,


,


,


,


,


,

где

X_L представляет собой N или группу CH;

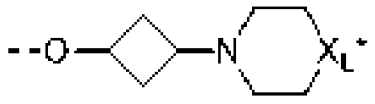
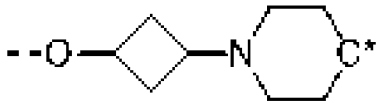
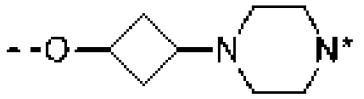
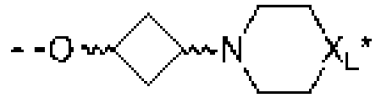
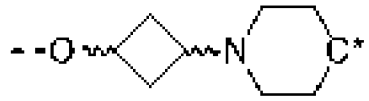
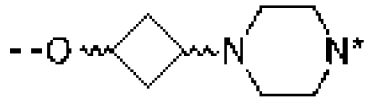
каждый из m, n, o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (предпочтительно 0, 1, 2 или 3);

* обозначает атом (например, азот или углерод), который является общим для CLM или PTM или ковалентно связанным с ними;

 обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

химический линкер включает 0-4 замещения (предпочтительно 0, 1 или 2 замещения), при этом каждое замещение независимо осуществлено C_{1-3}алкилом (предпочтительно метилом).

23. Соединение по любому из пп. 1-16, где химический линкер имеет химическую структуру:


,

,

,

,

или

,

где

X_L представляет собой N или группу CH;

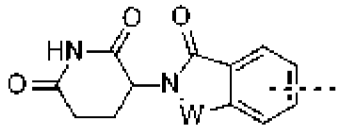
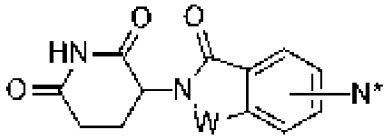
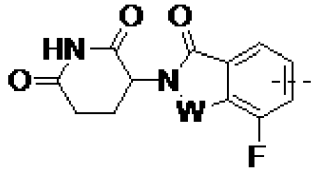
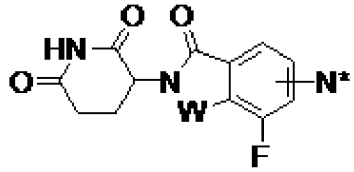
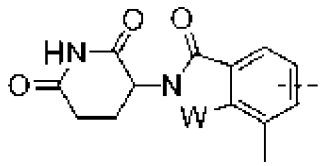
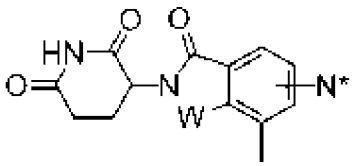
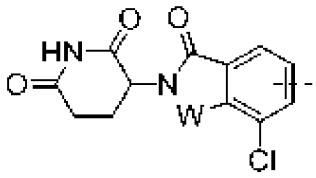
〰 представляет собой стереоспецифическую связь, где одна характеризуется (R)-конфигурацией, и другая характеризуется (S)-конфигурацией;

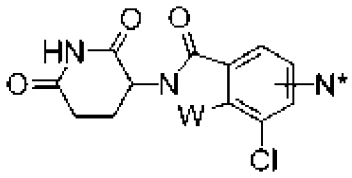
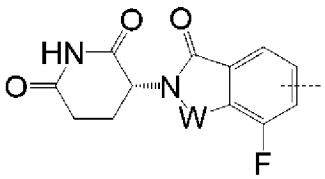
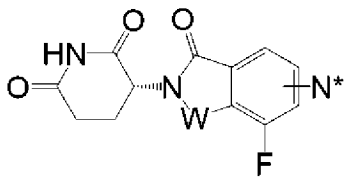
* обозначает атом (например, азот или углерод), который является общим для CLM или PTM или ковалентно связанным с ними;

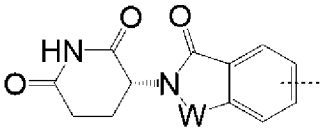
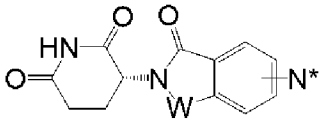
⋰ обозначает точку присоединения к PTM или CLM; и

химический линкер включает 0-4 замещения (предпочтительно 0, 1 или 2 замещения), при этом каждое замещение независимо осуществлено C_{1-3}алкилом (предпочтительно метилом).

24. Соединение по п. 1, где

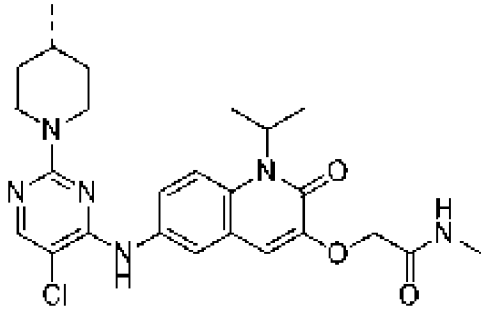
(a) CLM представлен с помощью 
,

,

,

,

,

,

,

 ,  ,  ,

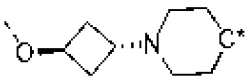
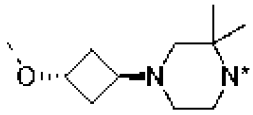
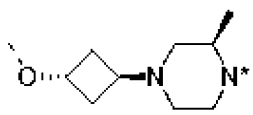
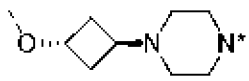
 или  , где

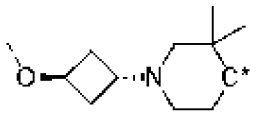
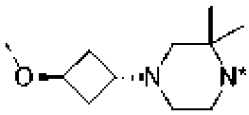
⁄ в CLM обозначает точку присоединения к L; и

N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы;

(b) PTM представлен с помощью  , где ⁄ в PTM обозначает точку присоединения к L; и

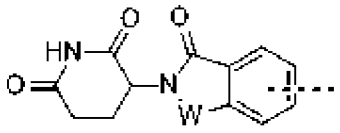
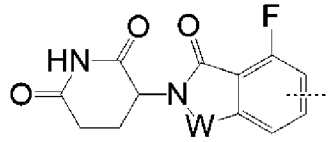
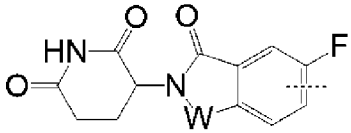
(c) L представляет собой химическую линкерную группу, выбранную из

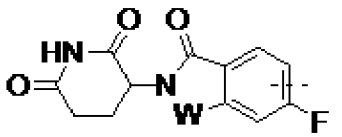
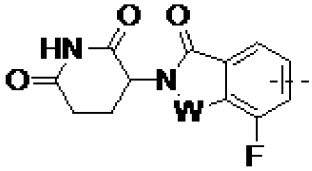
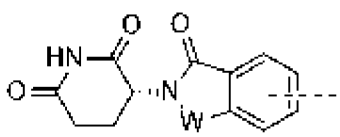
 ,  ,  ,  ,

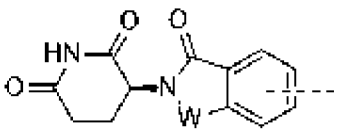
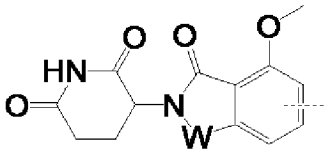
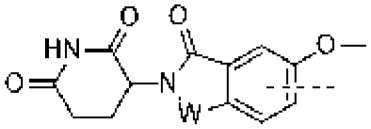
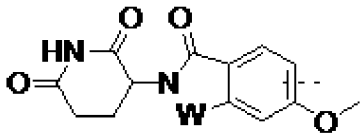
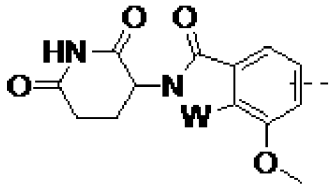
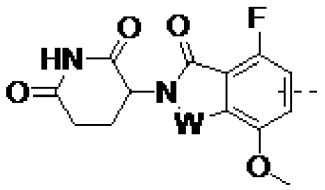
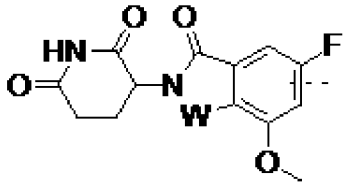
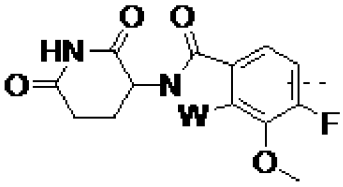
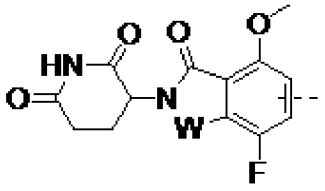
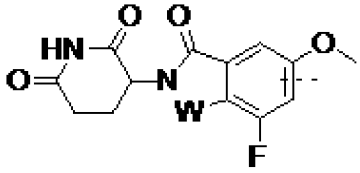
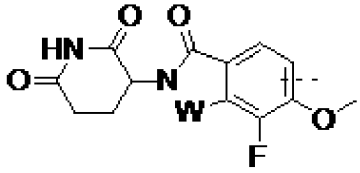
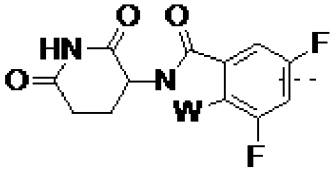
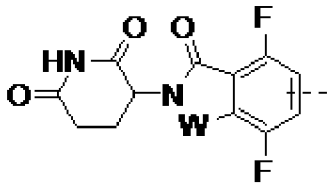
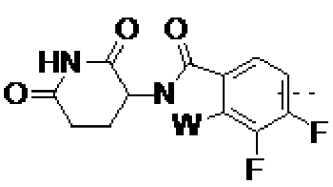
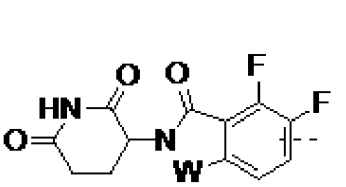
 и  , где * обозначает атом (например, углерод или азот), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из ⁄ обозначает точку присоединения к CLM или PTM.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, где

(a) CLM представлен с помощью

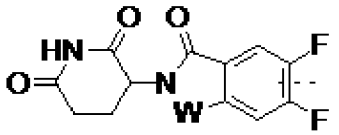
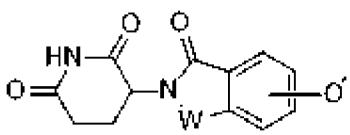
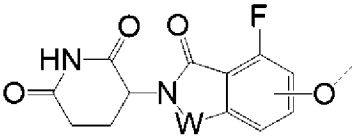
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

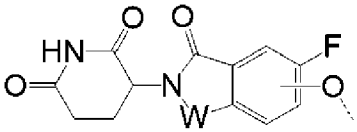
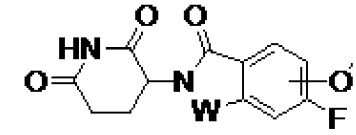
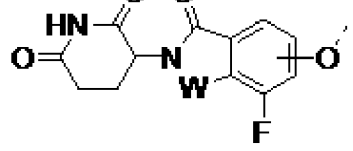
,

,

,

,

,

,

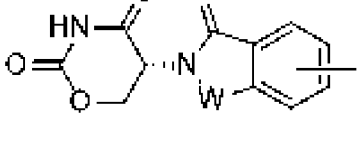
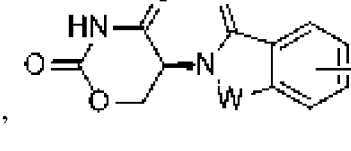
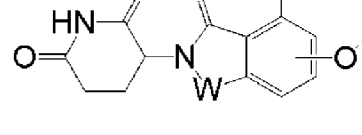
,

,

,

,

,

,

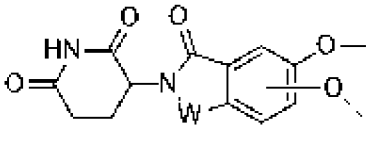
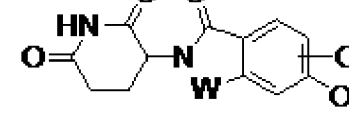
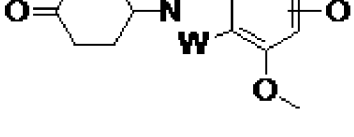
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

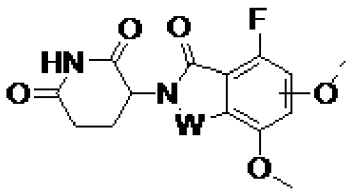
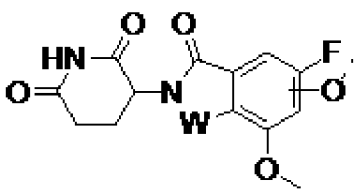
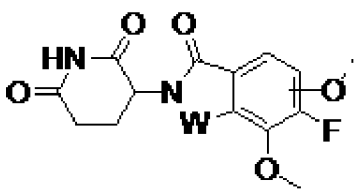
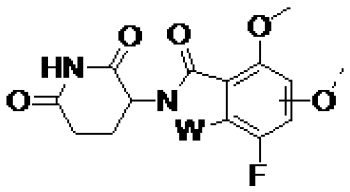
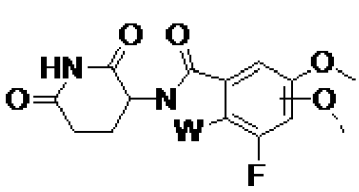
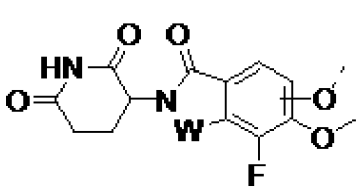
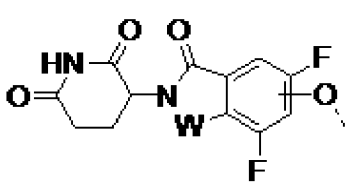
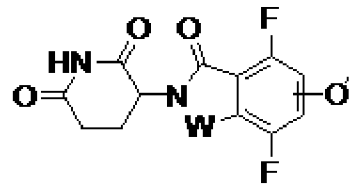
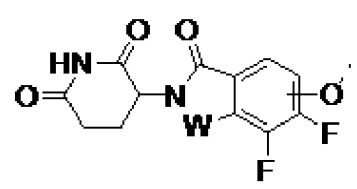
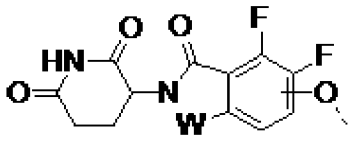
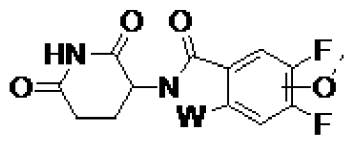
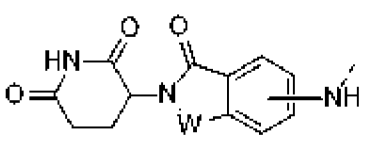
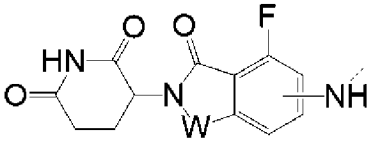
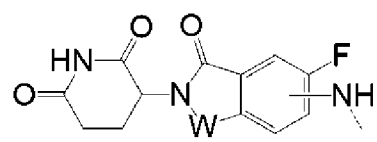
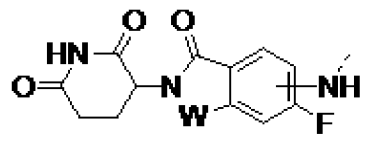
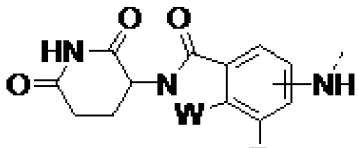
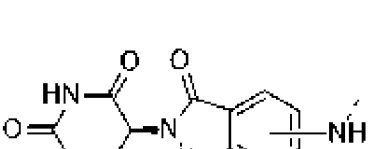
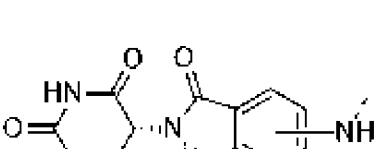
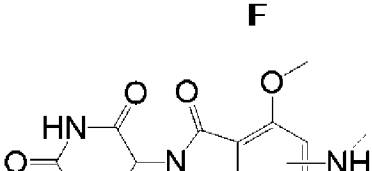
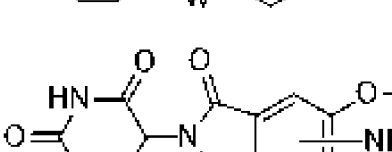
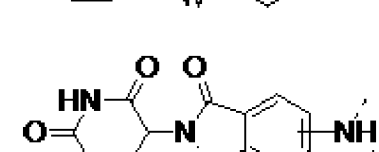
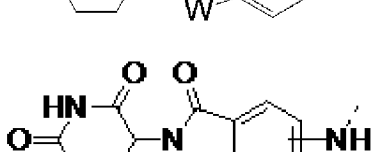
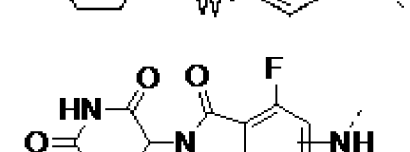
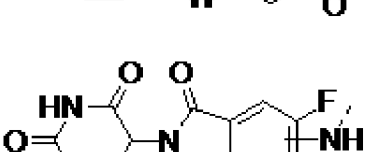
,

,

,

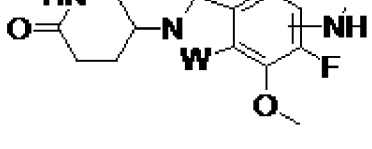
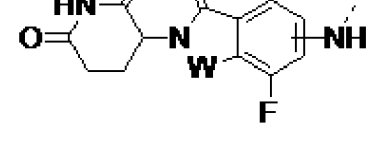
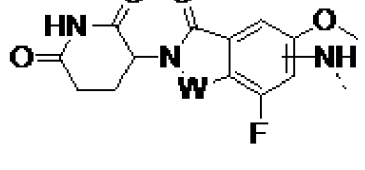
,

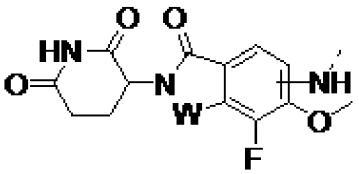
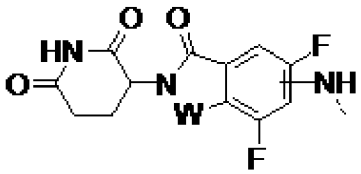
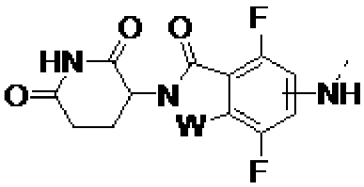
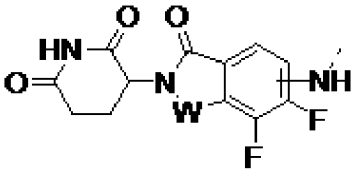
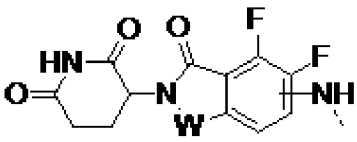
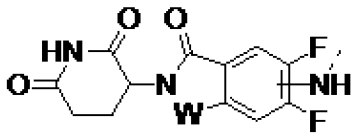
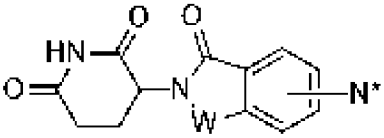
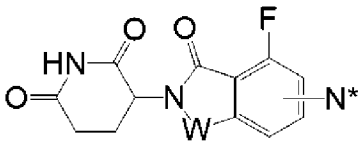
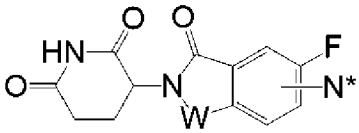
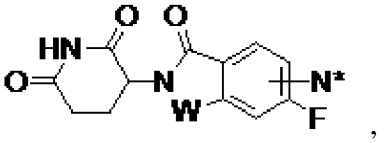
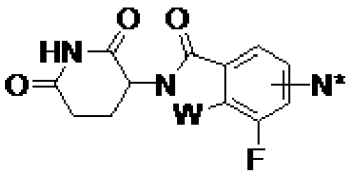
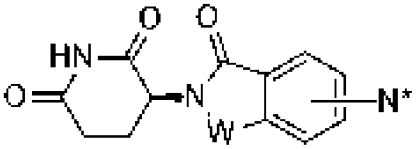
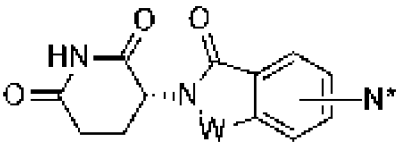
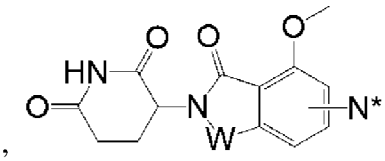
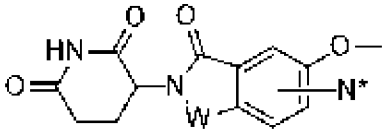
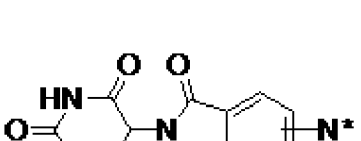
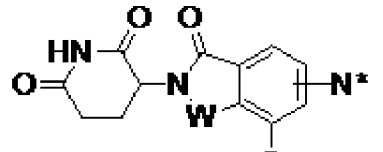
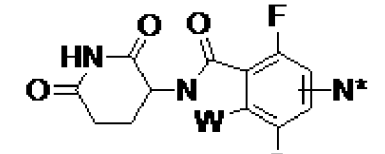
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

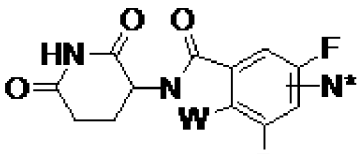
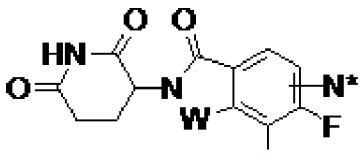
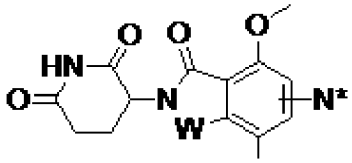
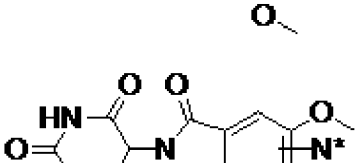
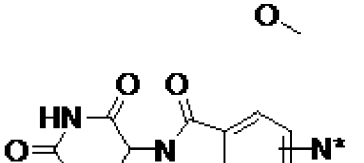
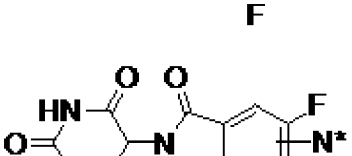
,

,

,

,

,

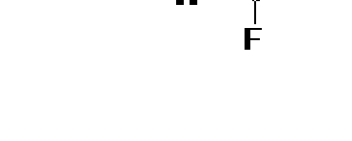

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

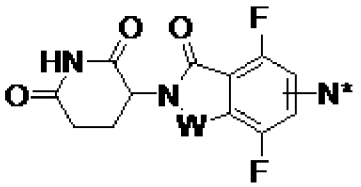
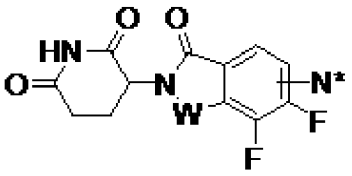
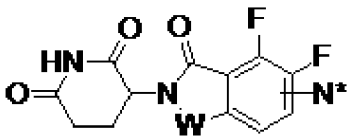
,

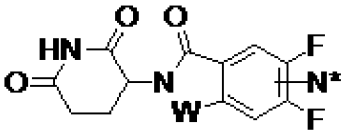
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

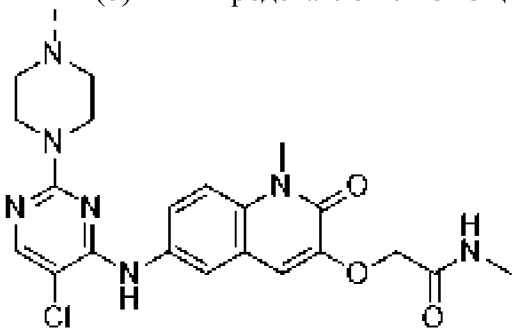
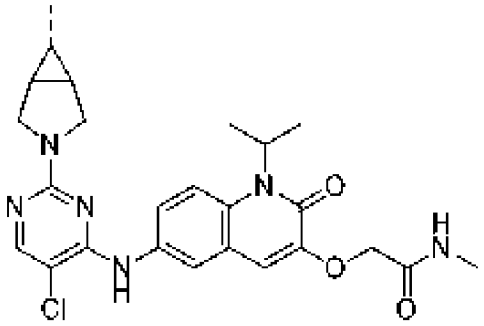

,

,

или

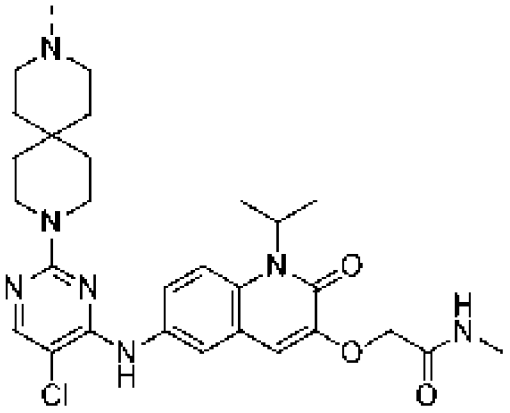
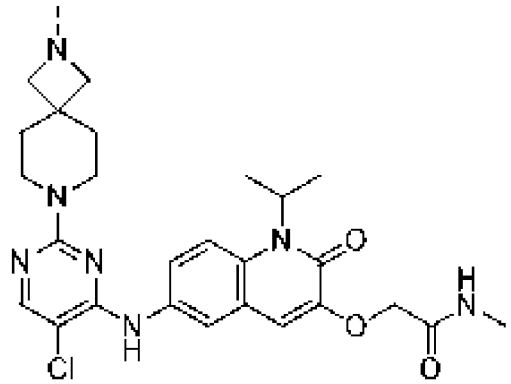

, где

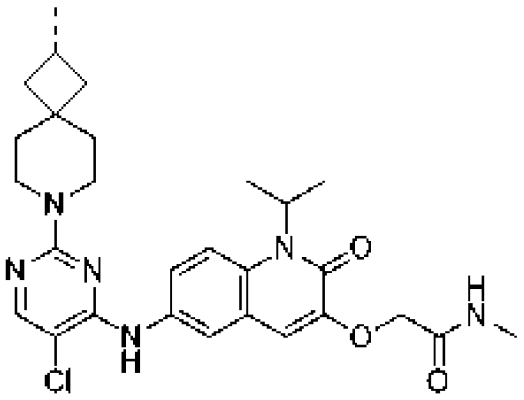
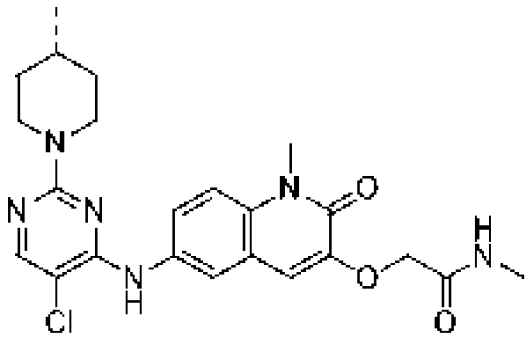
в CLM обозначает точку присоединения к L; и

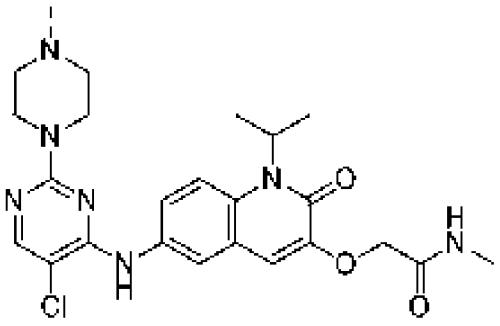
N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы;

(b) PTM представлен с помощью

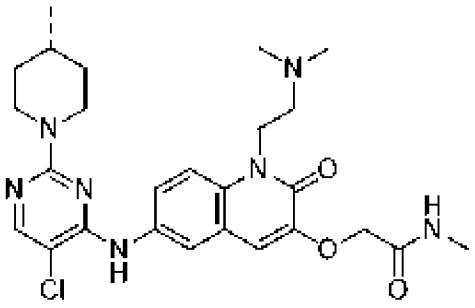

,

,


,

,

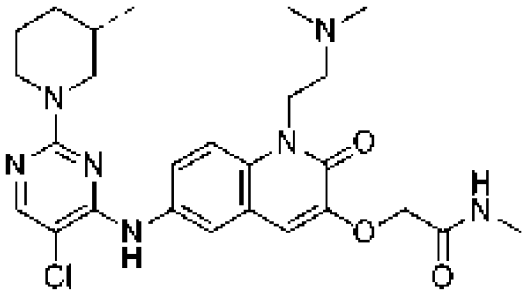

,

,



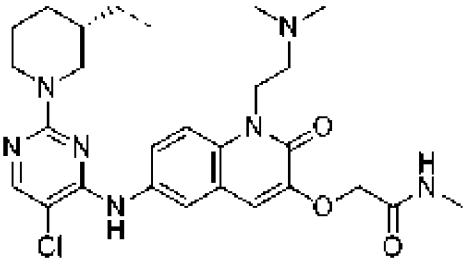
,



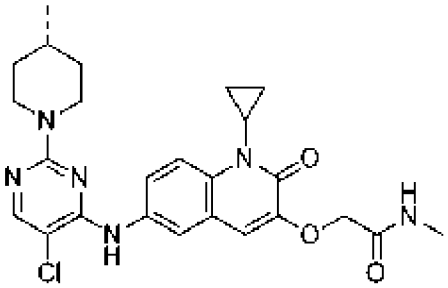
,



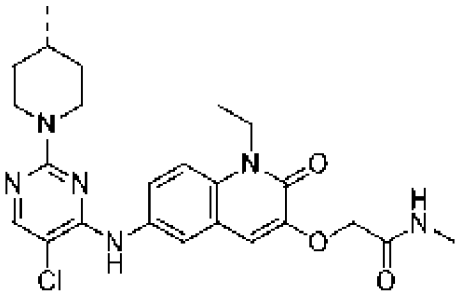
,



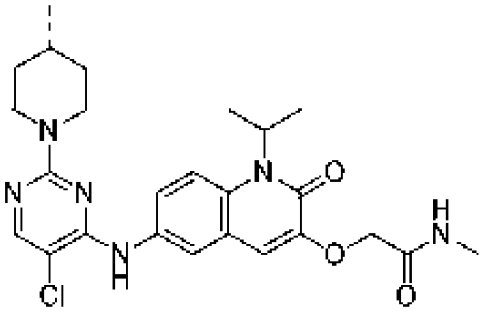
,



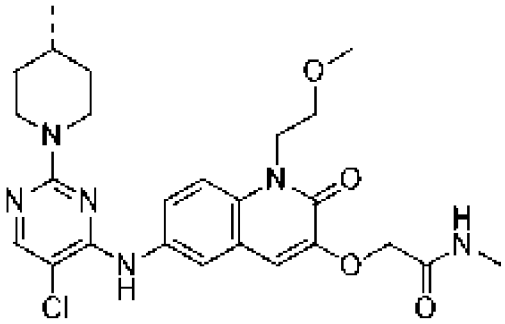
,



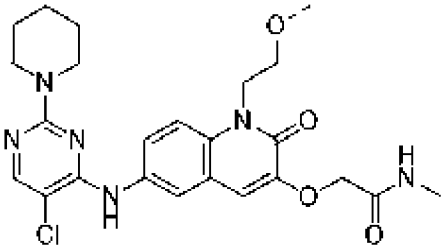
,



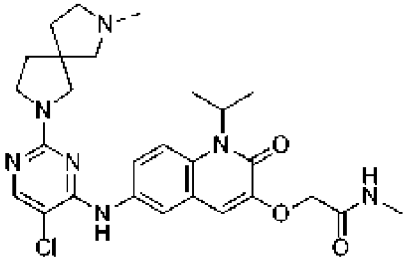
,



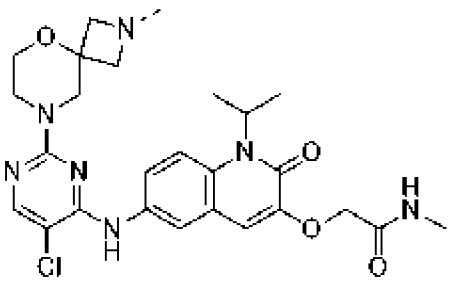
,



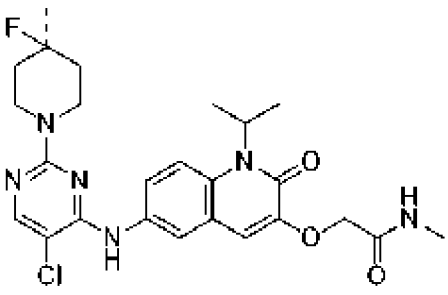
,



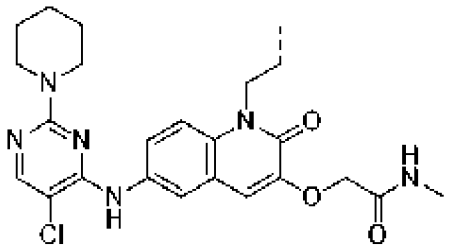
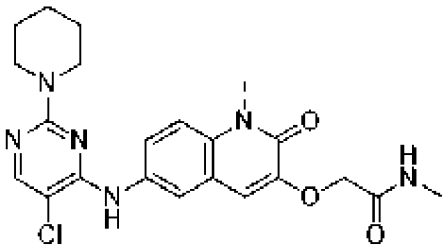
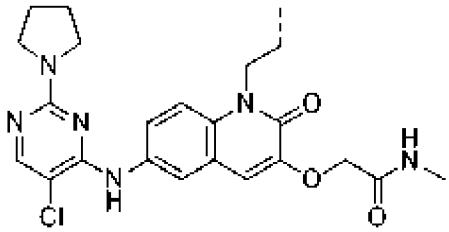
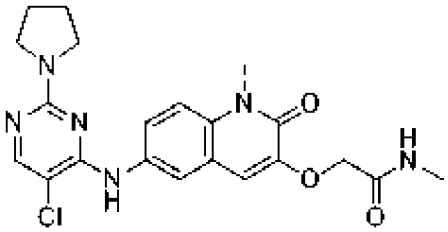
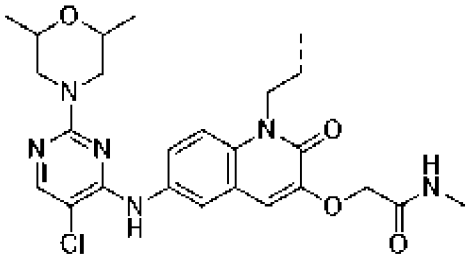
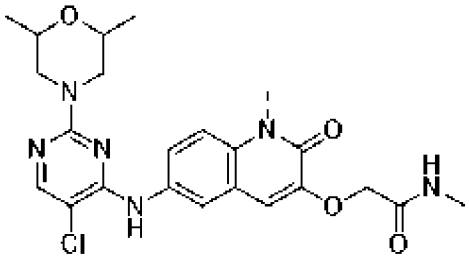
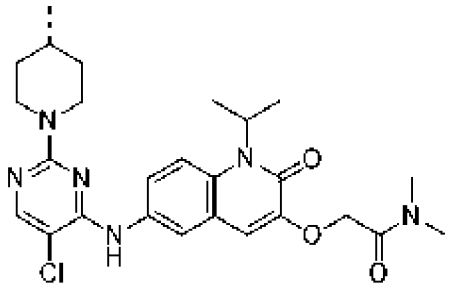
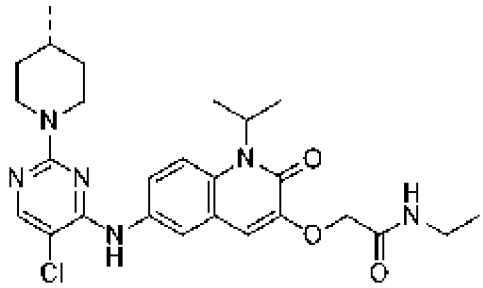
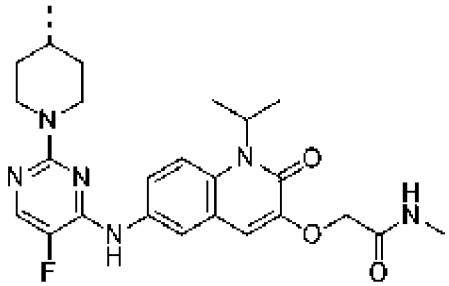
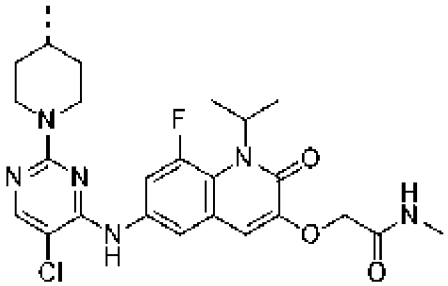
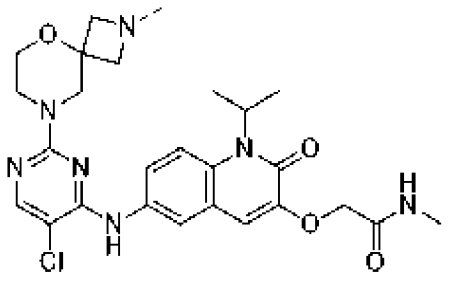
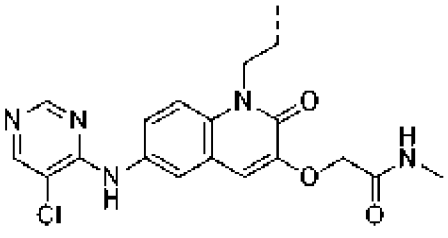
,



,

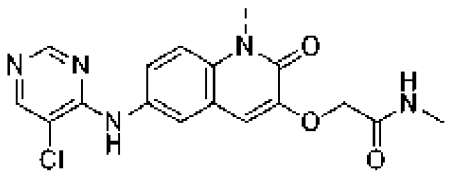
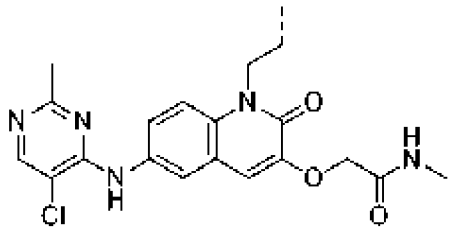
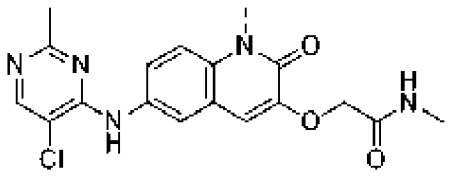
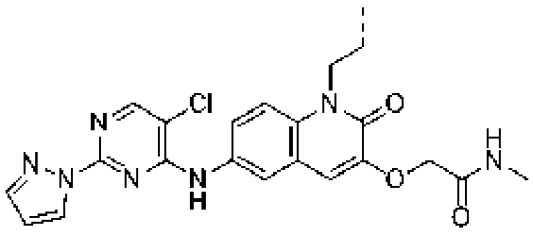
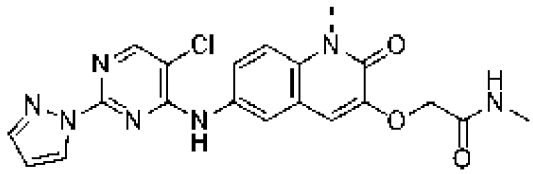


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

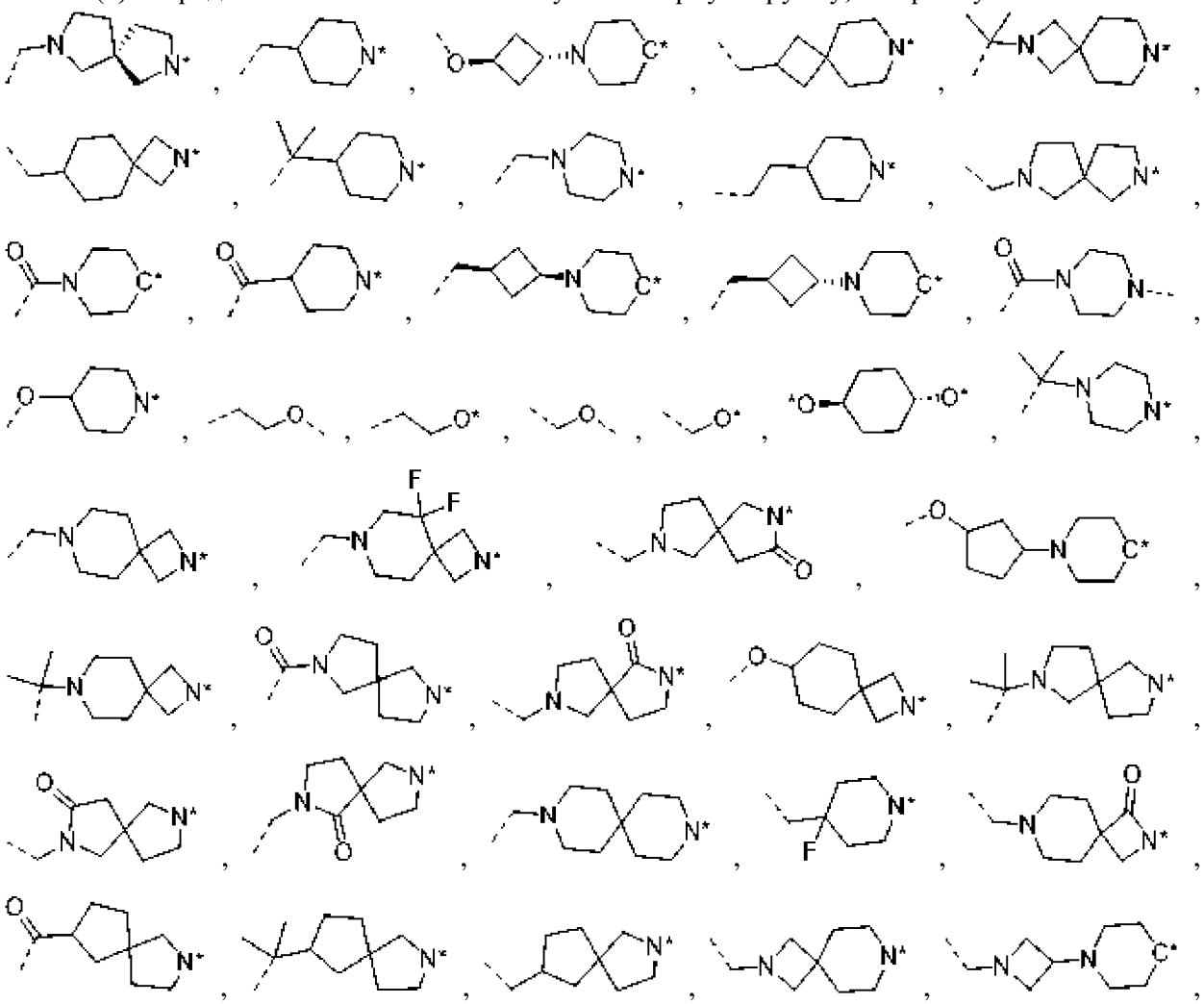
,

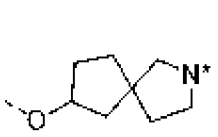
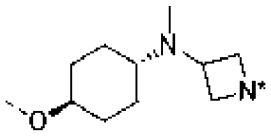
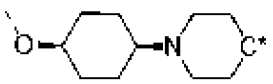
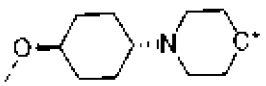
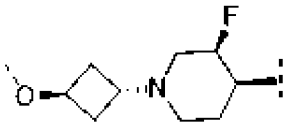
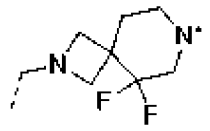
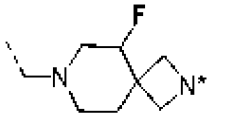
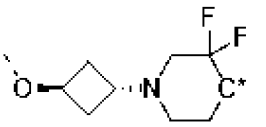
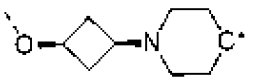
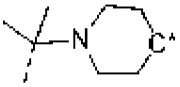
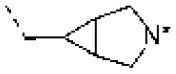
,


,

,

,

или

,

где ⁻⁻ в РТМ обозначает точку присоединения к L;

(c) L представляет собой химическую линкерную группу, выбранную из

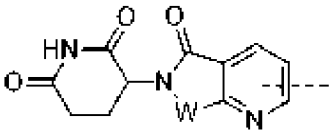
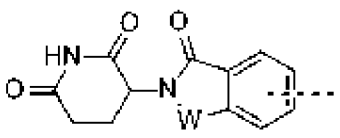
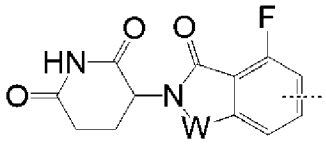
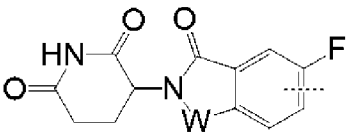
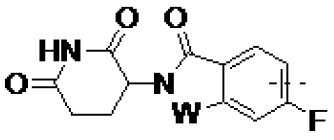
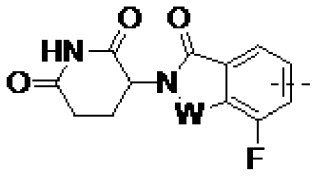
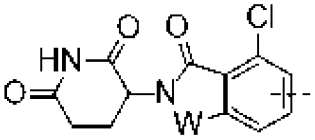
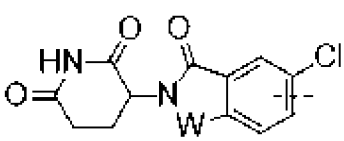
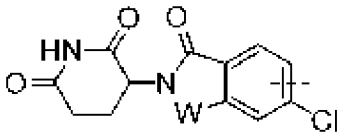
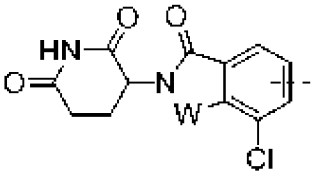
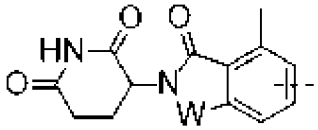
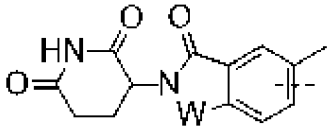
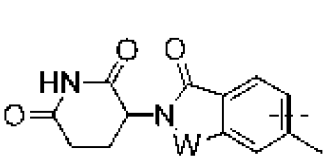
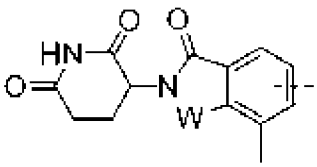
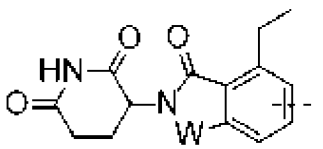


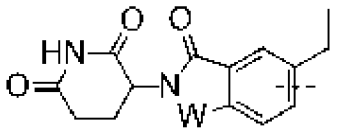
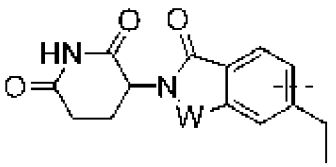
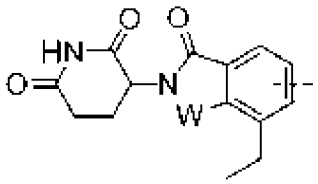
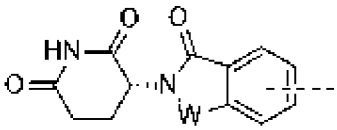
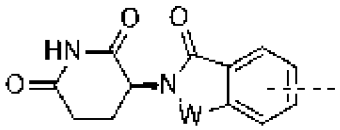
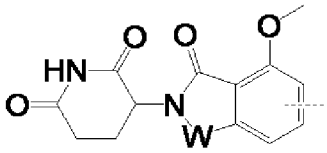
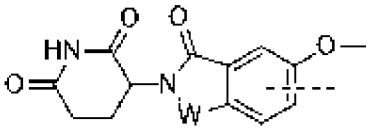
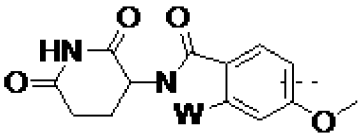
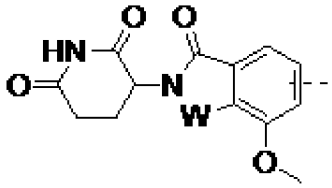
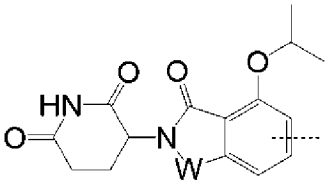
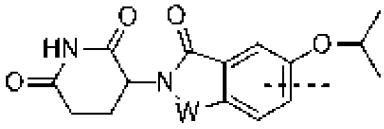
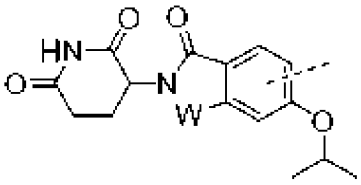
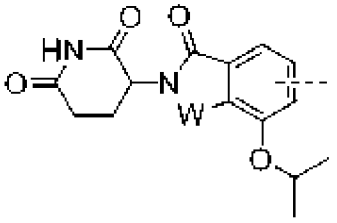
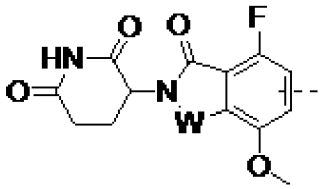
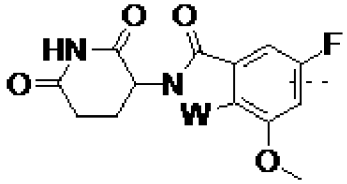
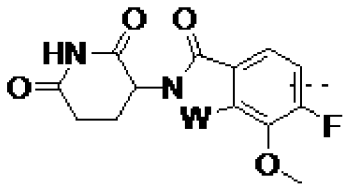
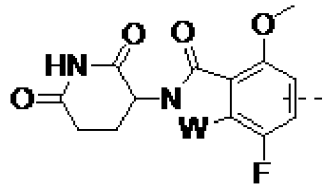
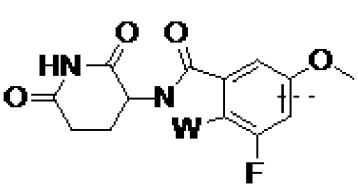
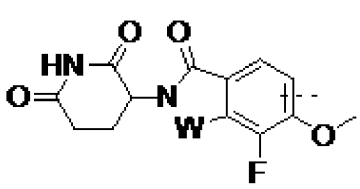
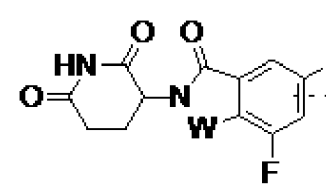
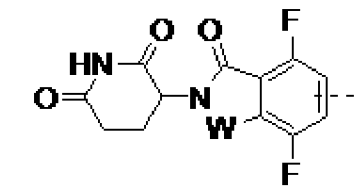
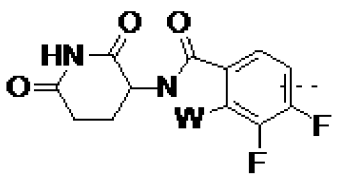
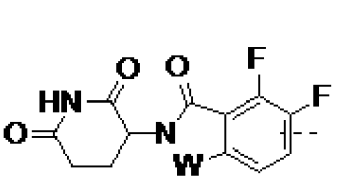
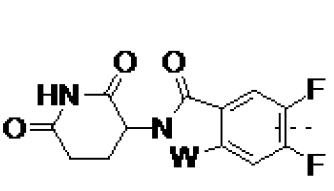
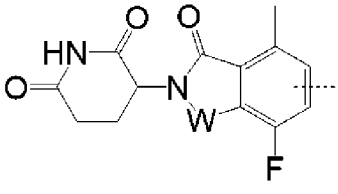
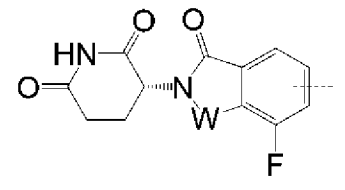
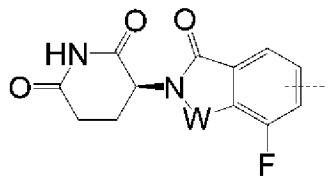
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  , и  , где * обозначает атом (например, углерод, азот или кислород), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из  ,  ,  и  обозначает точку присоединения к CLM или PTM; или

(d) предусмотрена их комбинация.

26. Соединение по любому из пп. 1-23, где

(a) CLM представлен с помощью

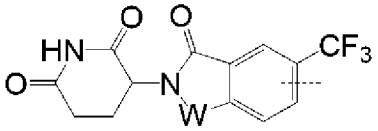
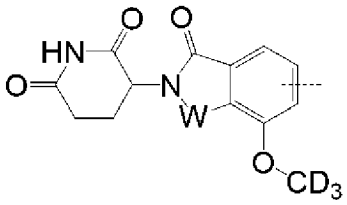
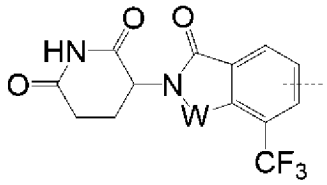
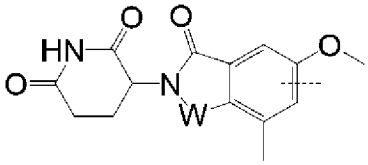
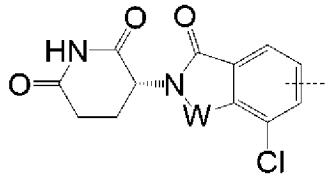
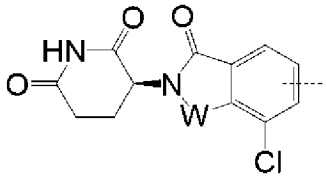
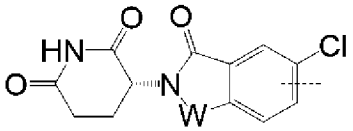
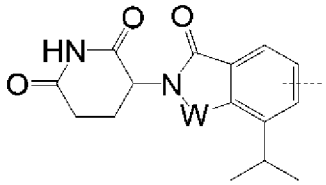
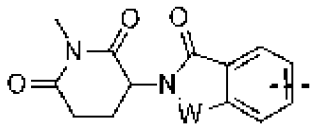
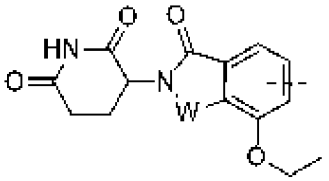
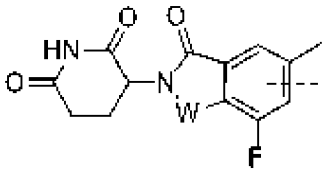
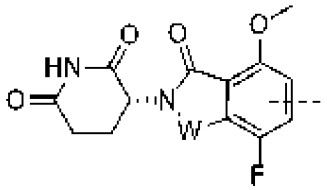
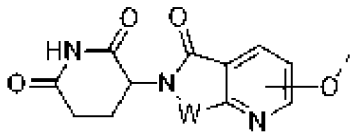
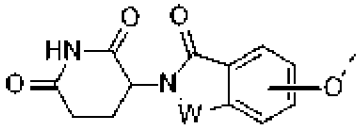
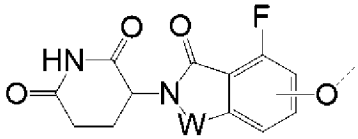
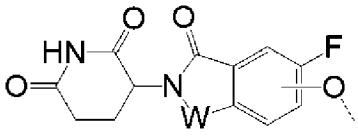
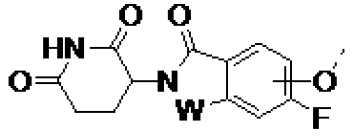
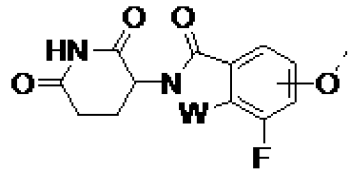
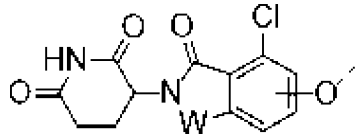
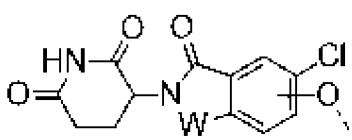
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

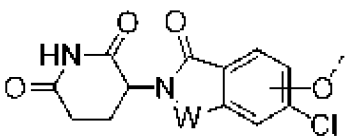
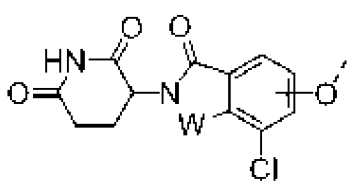
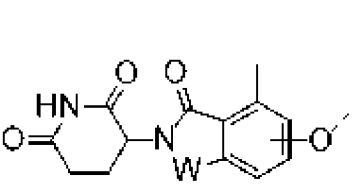
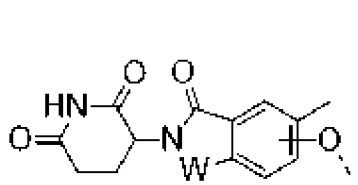
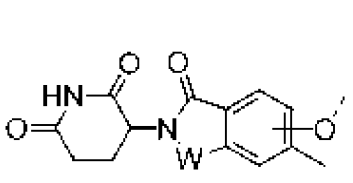
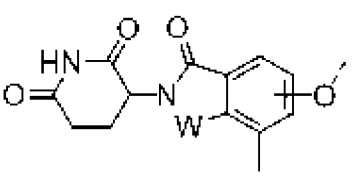
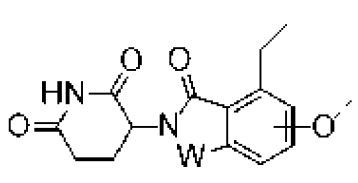
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

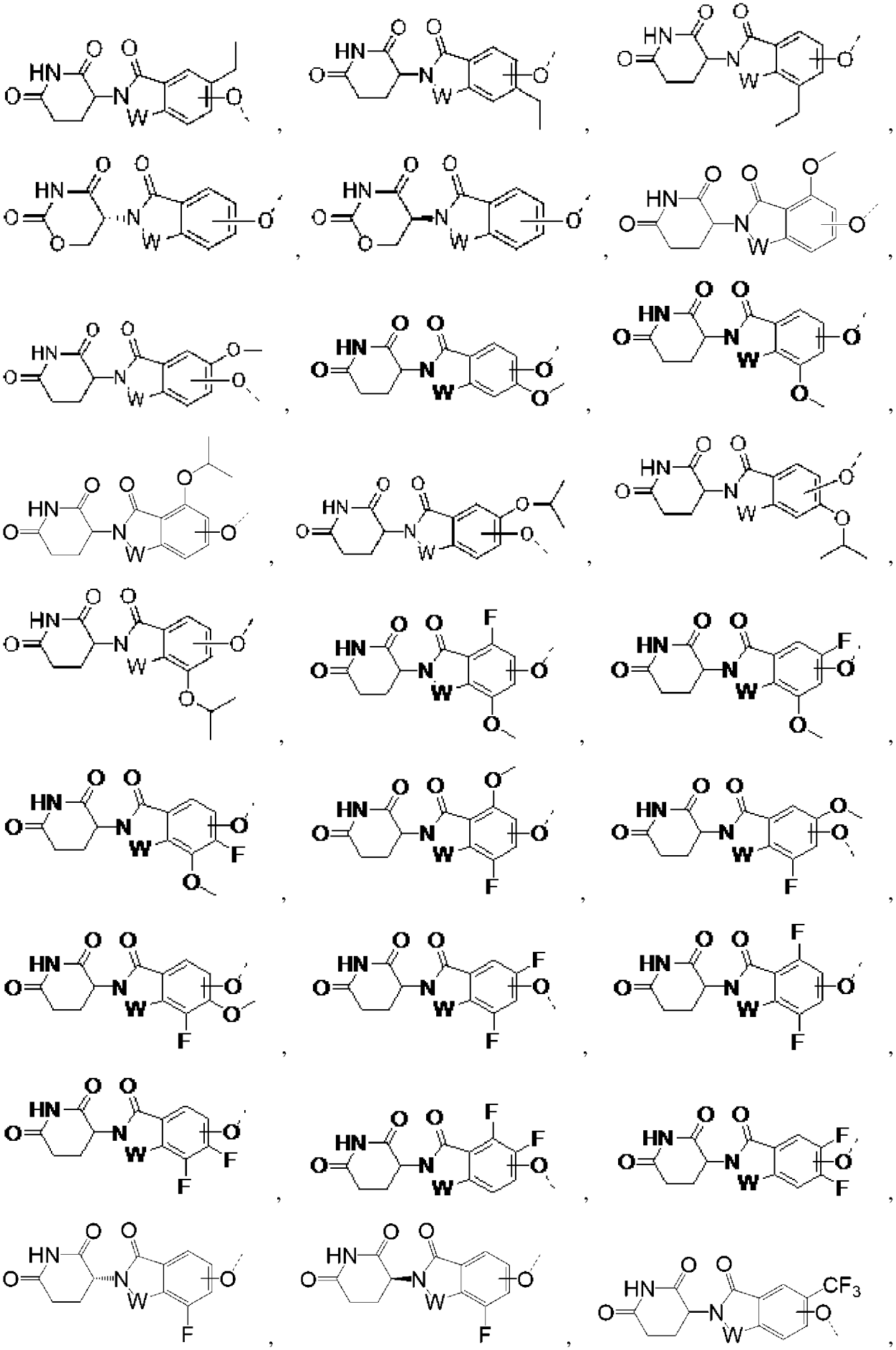
,

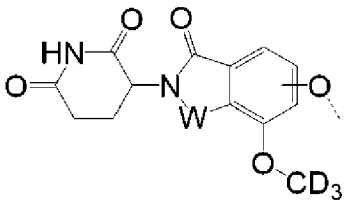
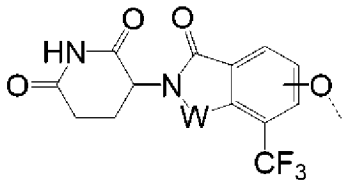
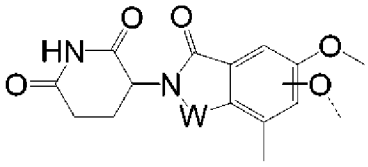
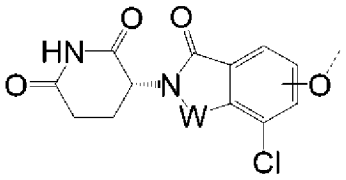
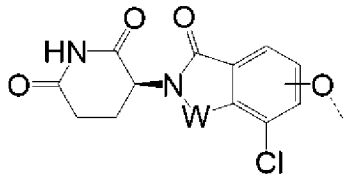
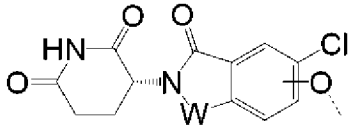
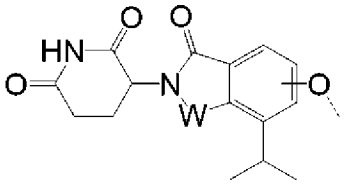
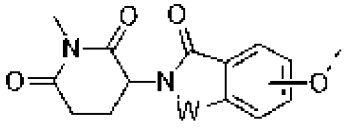
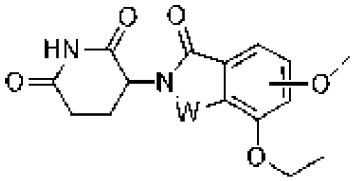
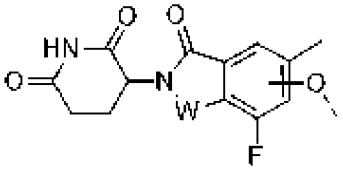
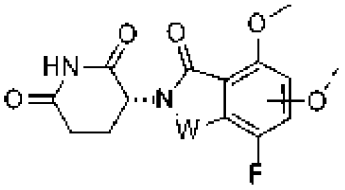
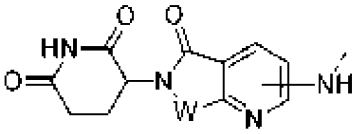
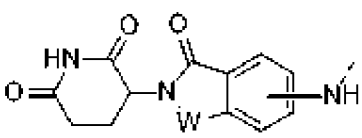
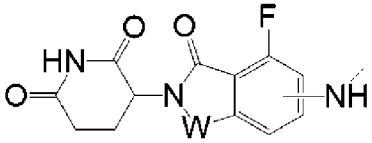
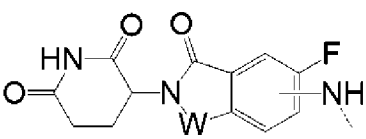
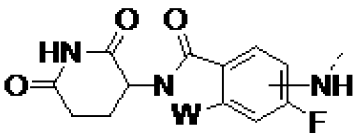
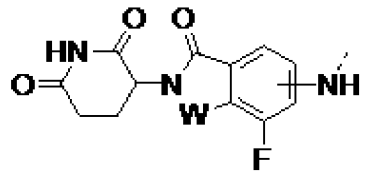
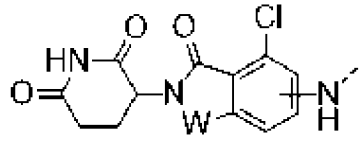
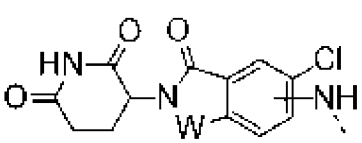
,

,

,

,

,

,

,

,

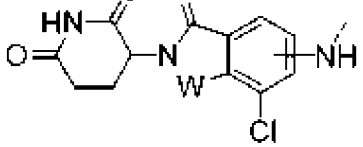
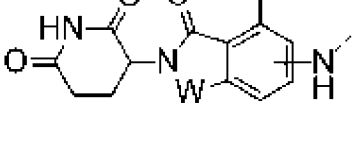
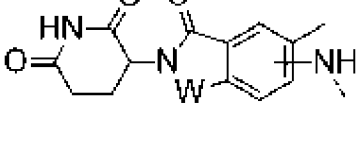
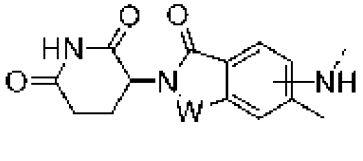
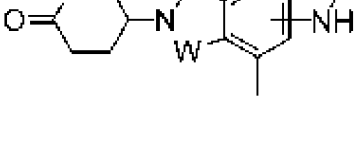
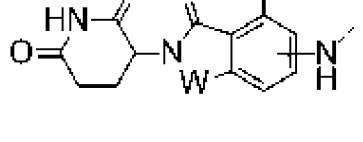
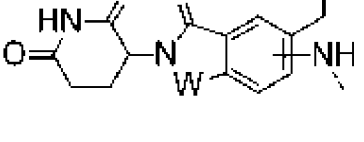
,

,

,



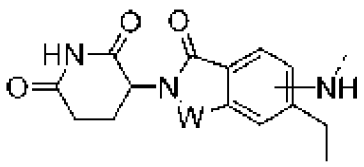
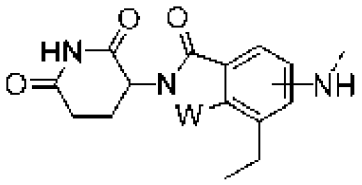
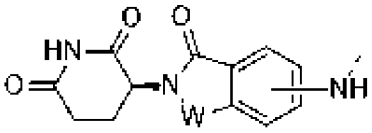
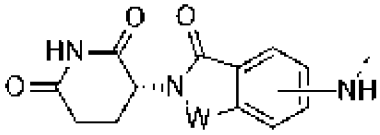
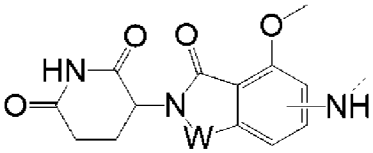
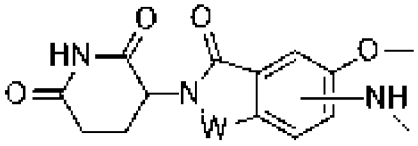
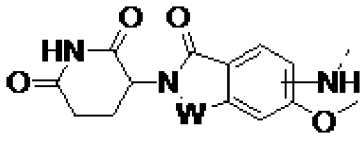
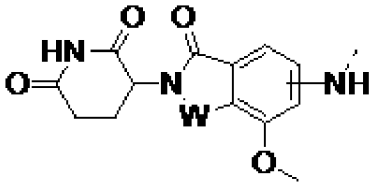
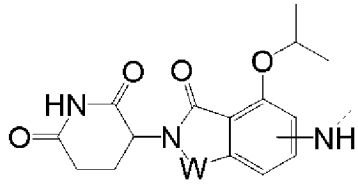
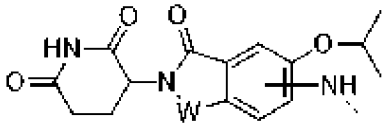
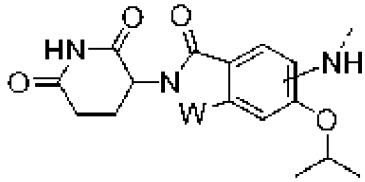
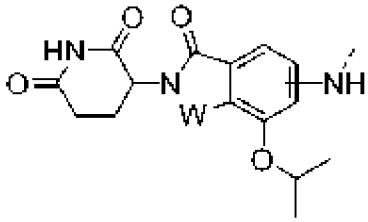
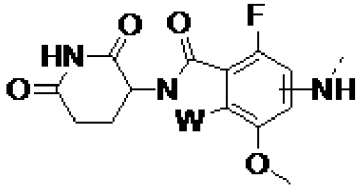
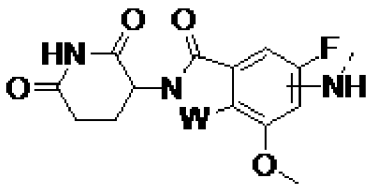
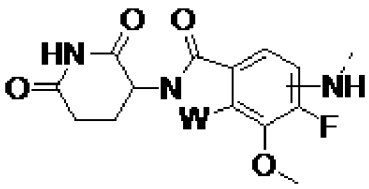
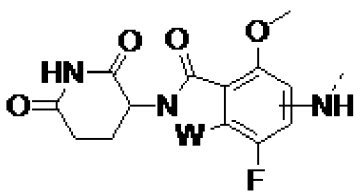
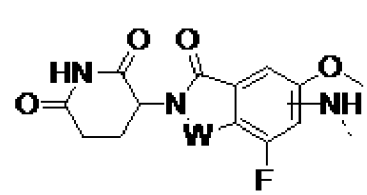
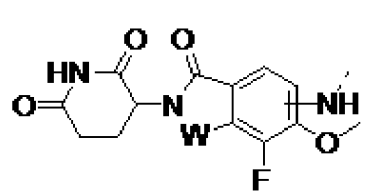
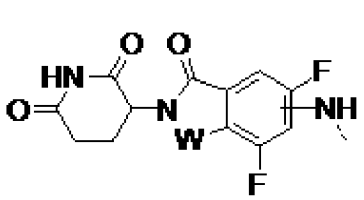
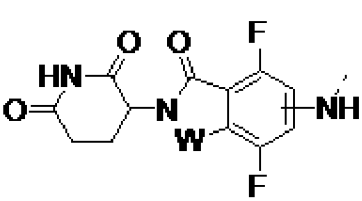
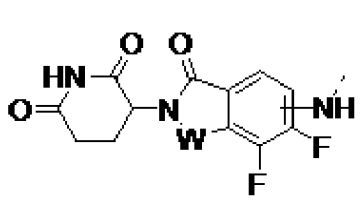
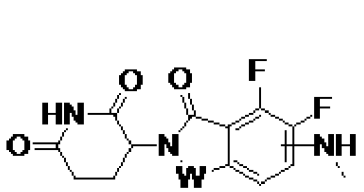
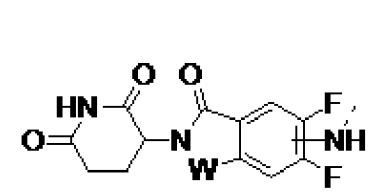
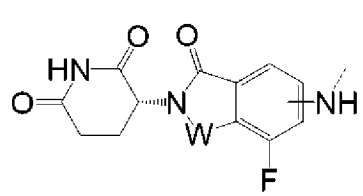
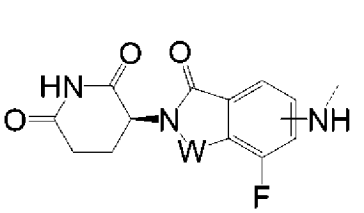
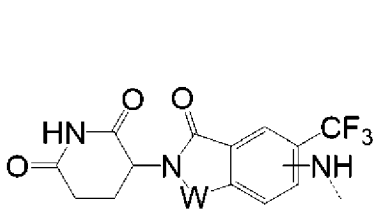
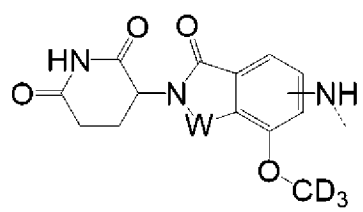

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

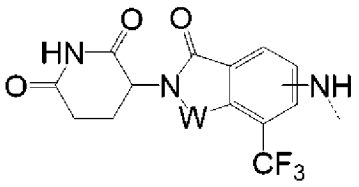
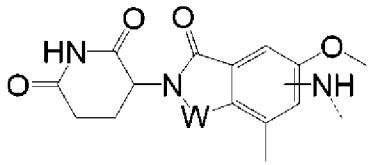
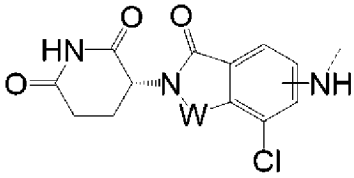
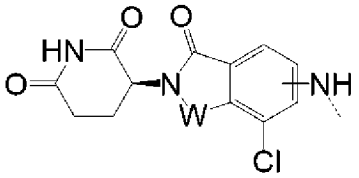
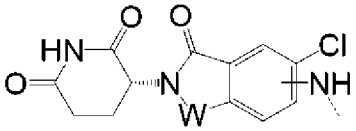
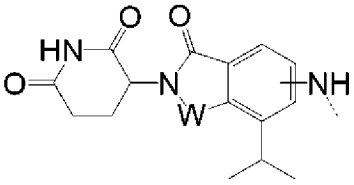
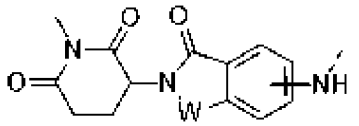
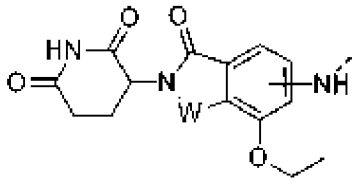
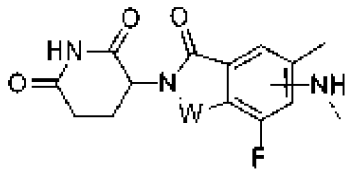
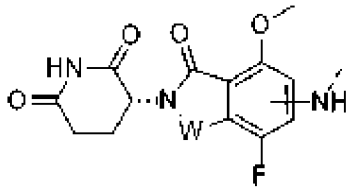
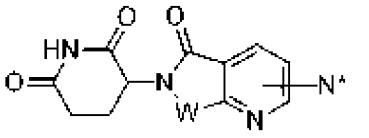
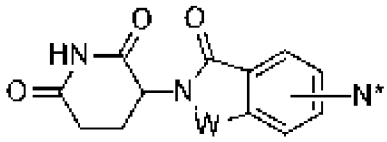
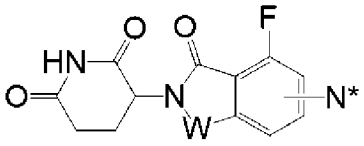
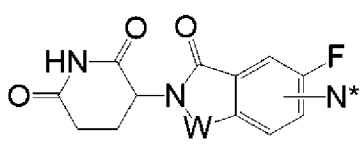
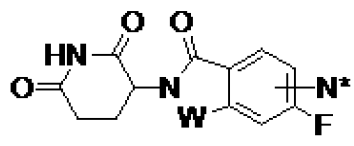
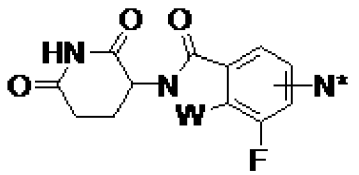
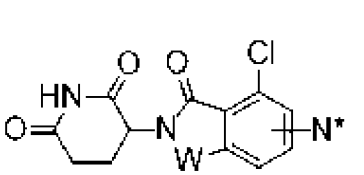
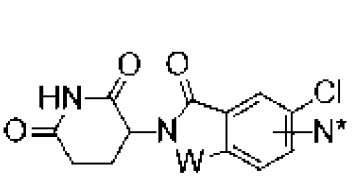
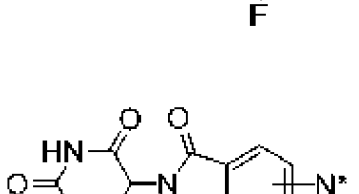
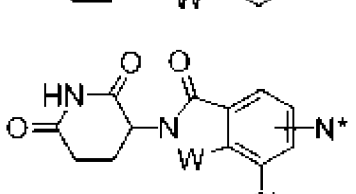
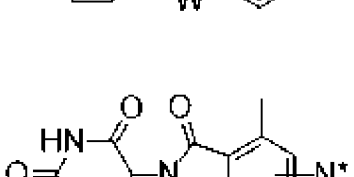
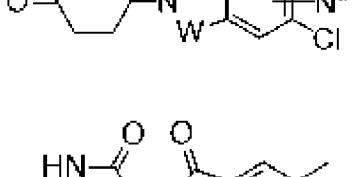
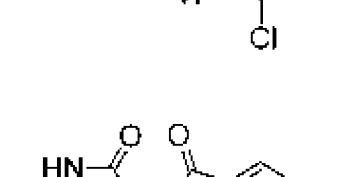
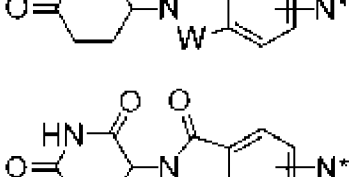
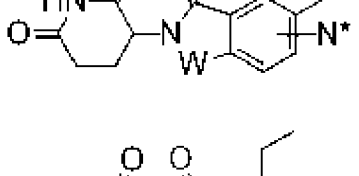
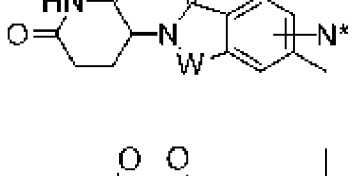
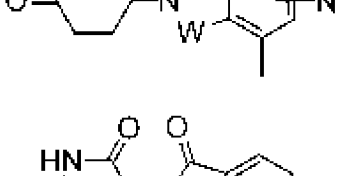
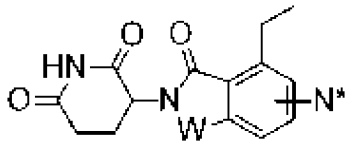
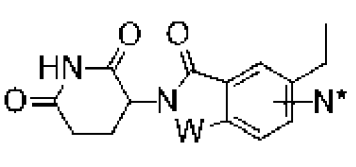
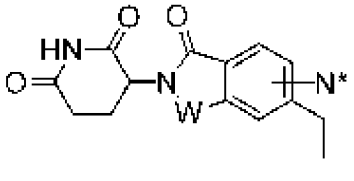
,

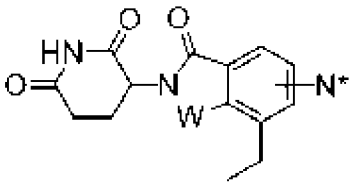
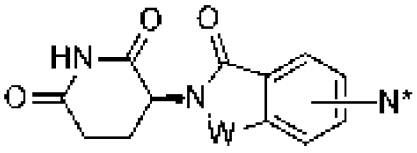
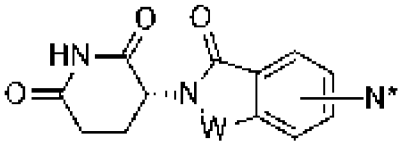
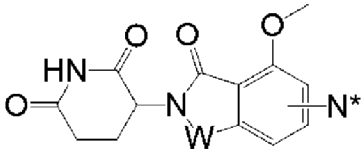
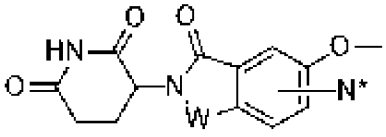
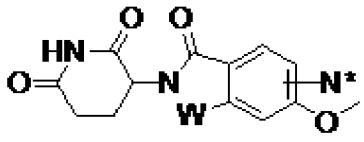
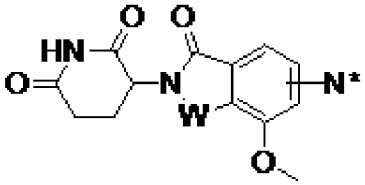
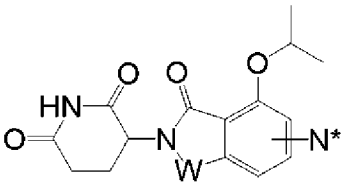
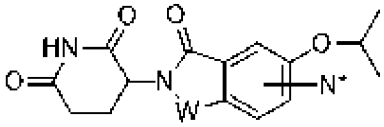
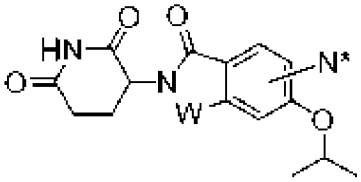
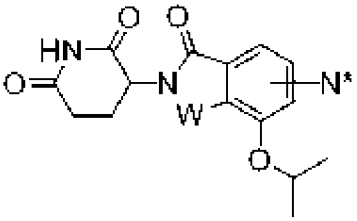
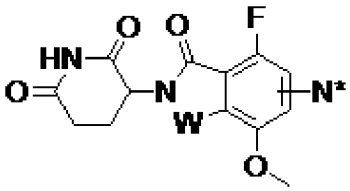
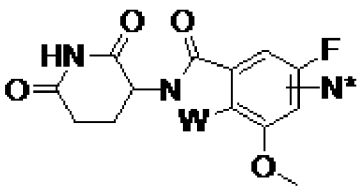
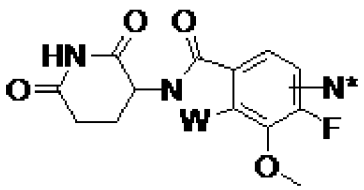
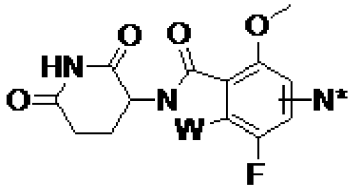

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

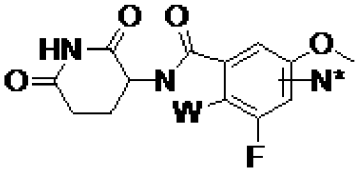
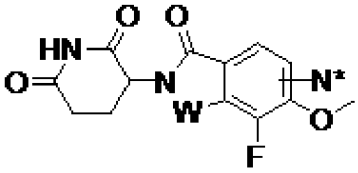
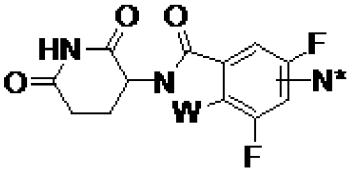
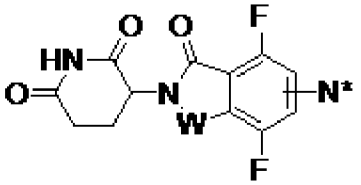
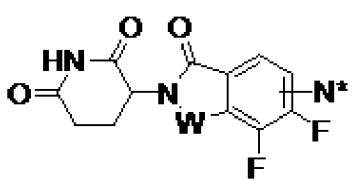
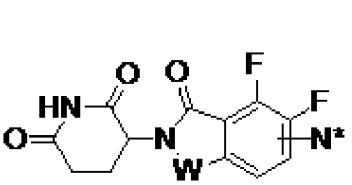
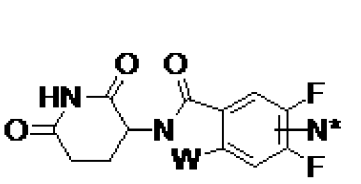
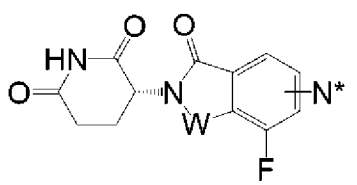
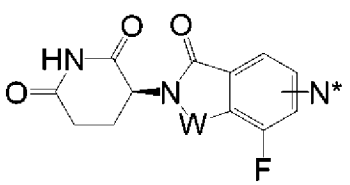
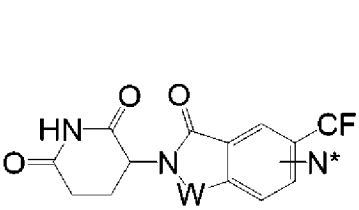
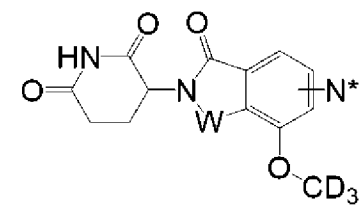
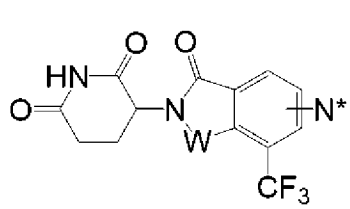
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

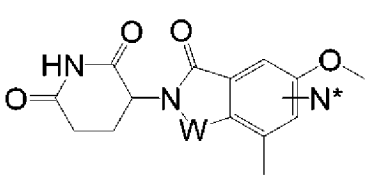
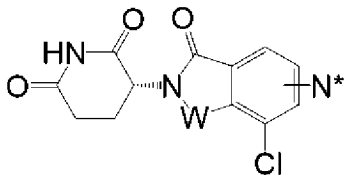
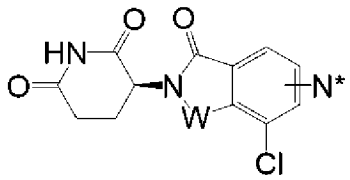
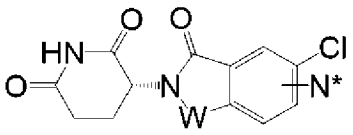
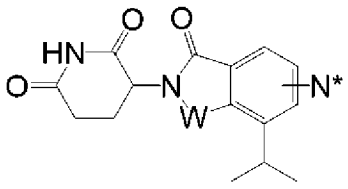
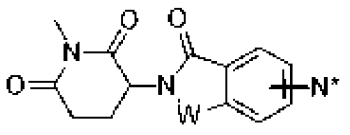
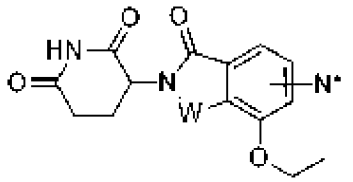
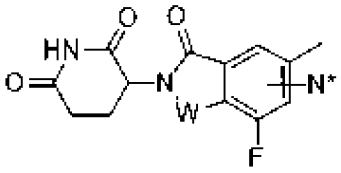
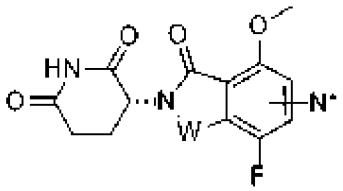
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

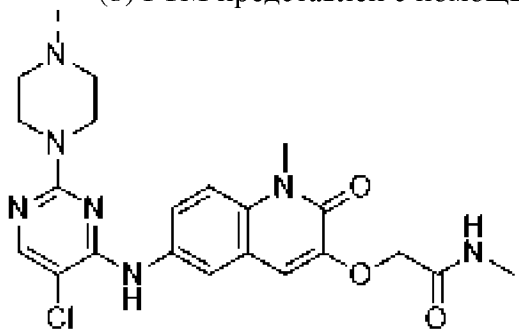
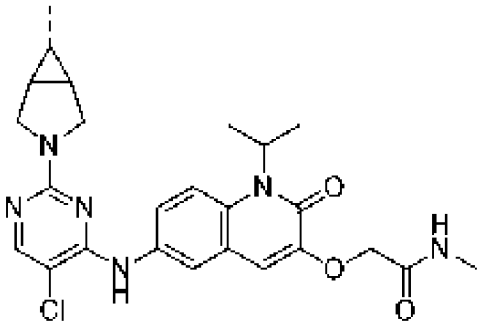
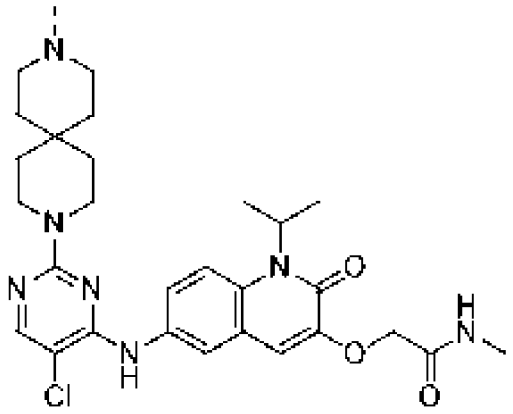
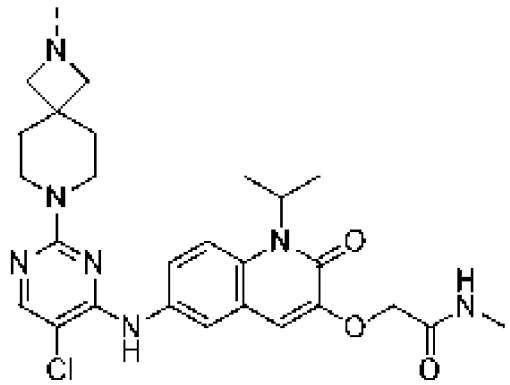
,

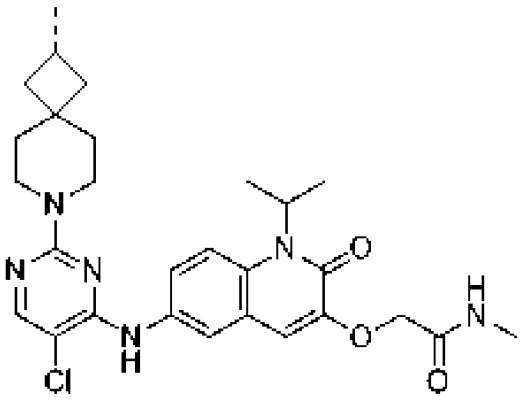
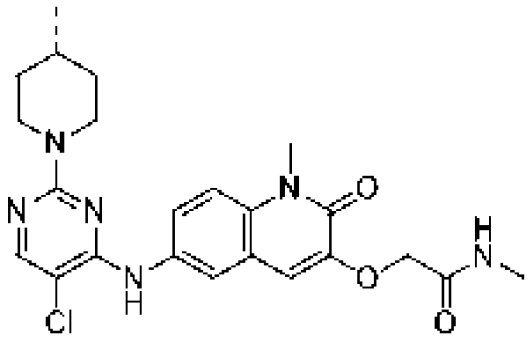
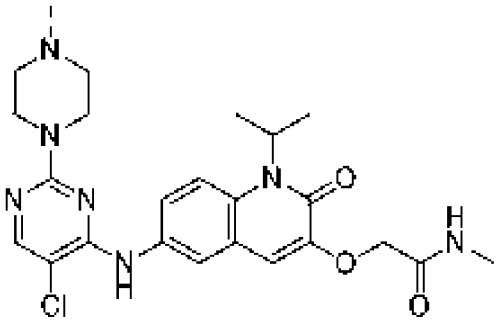
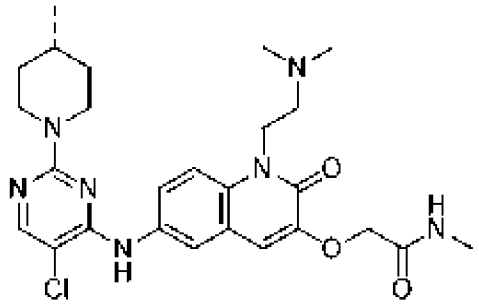
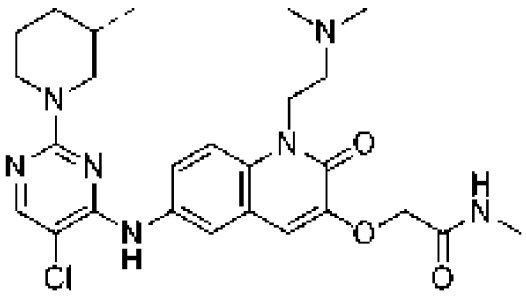
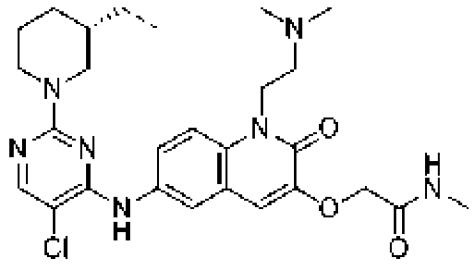
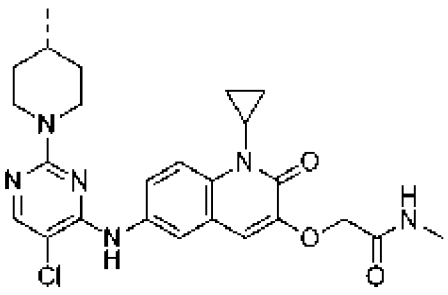
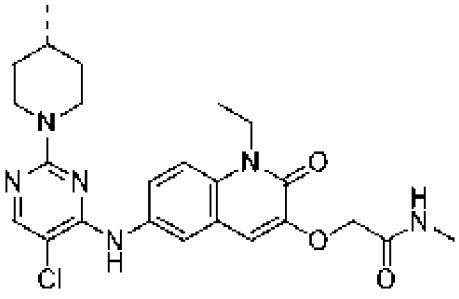
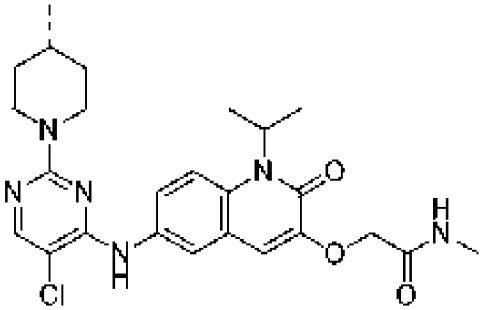
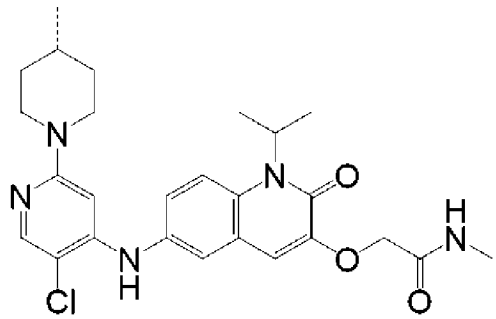

,

,

,

,

,

,

,

или

, где

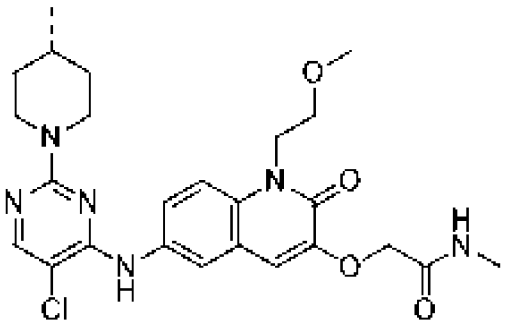
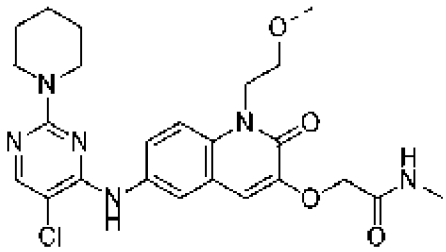
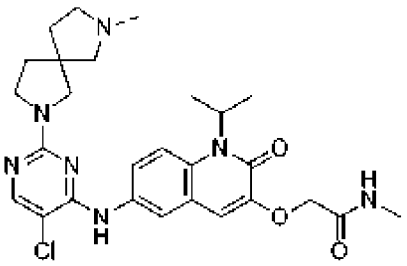
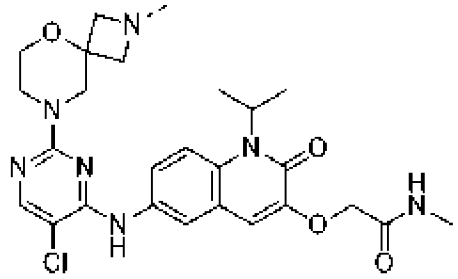
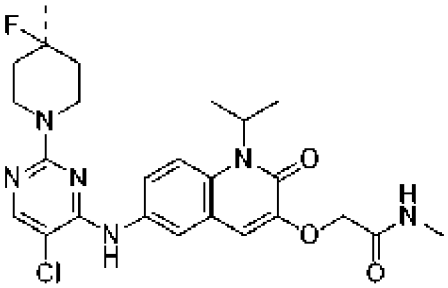
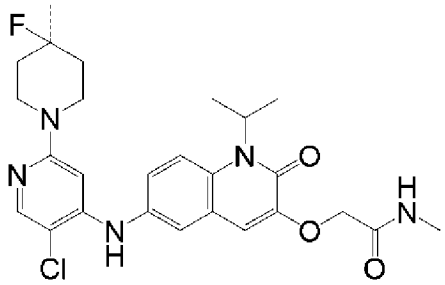
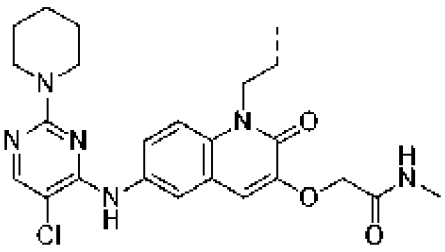
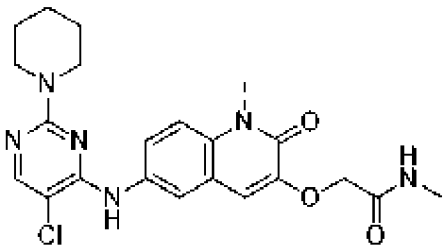
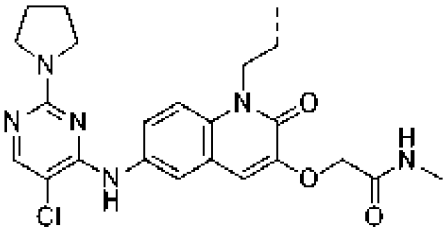
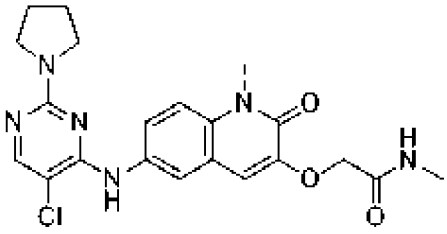
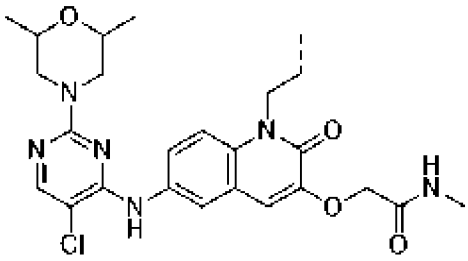
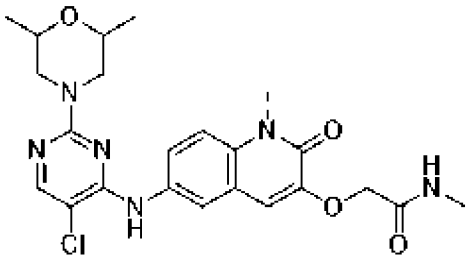
⌐ в CLM обозначает точку присоединения к L; и

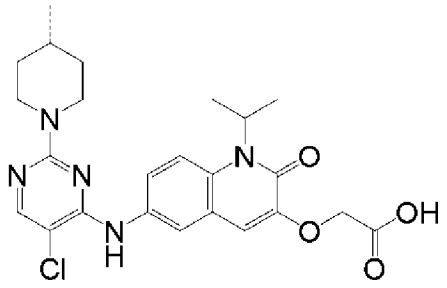
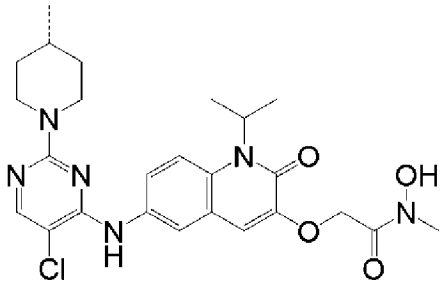
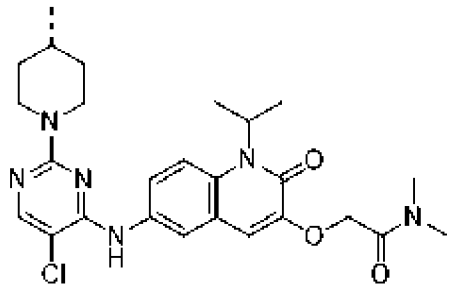
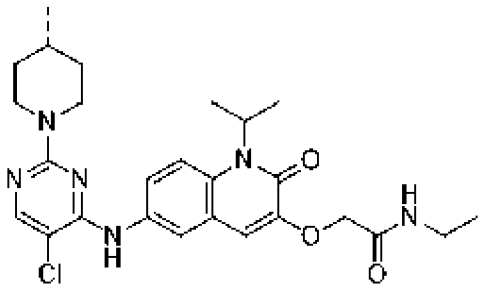
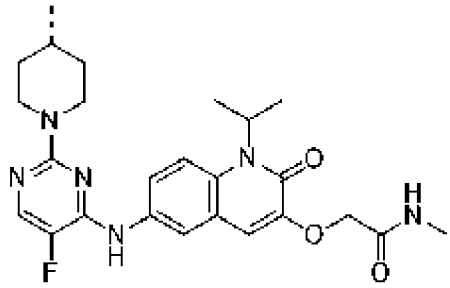
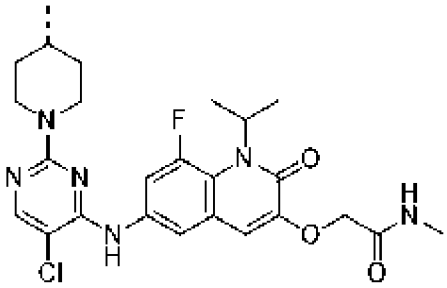
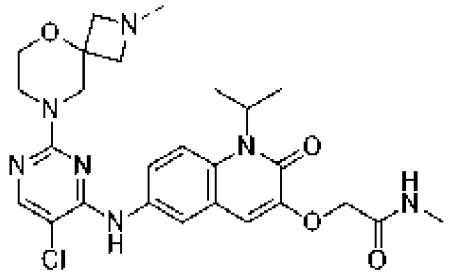
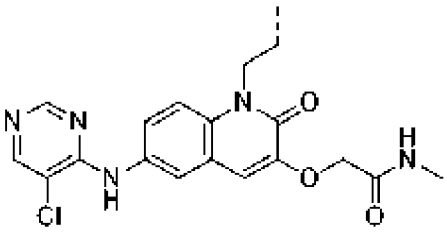
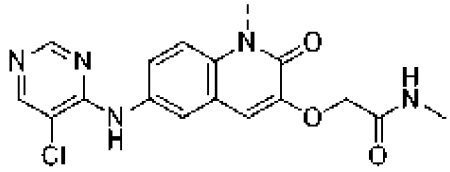
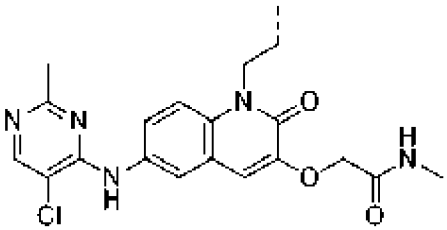
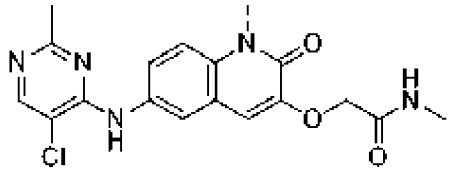
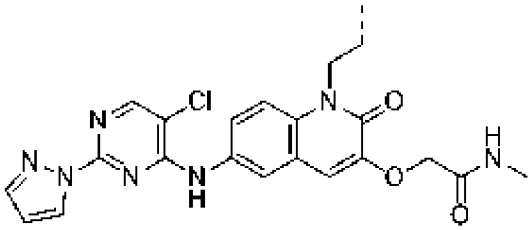
N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы;

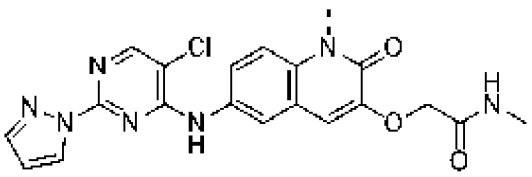
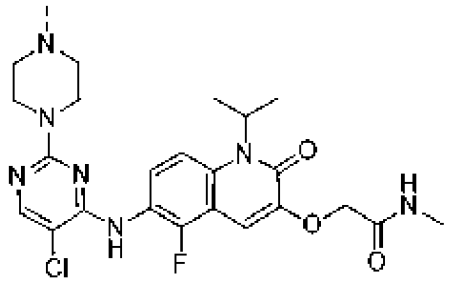
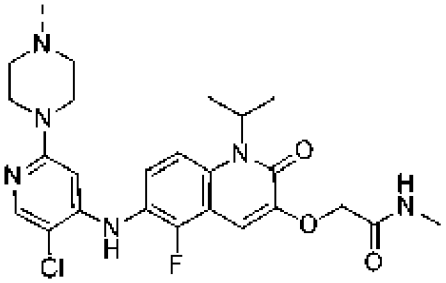
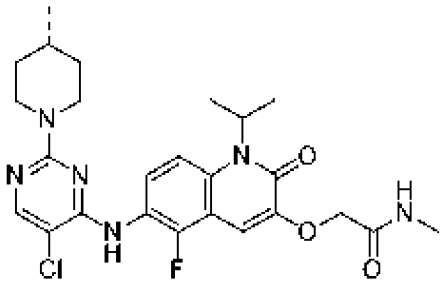
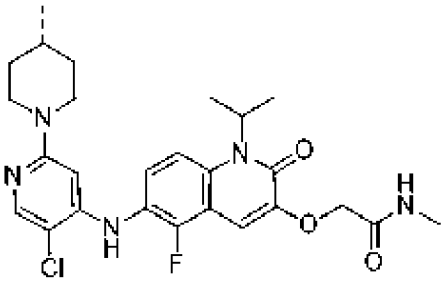
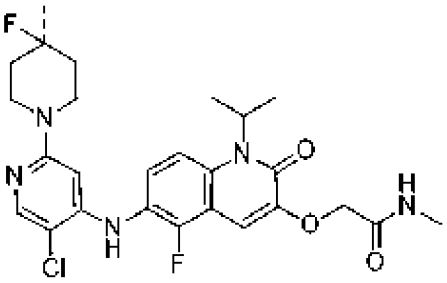
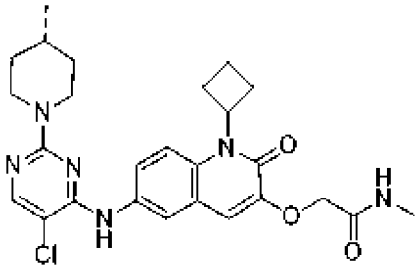
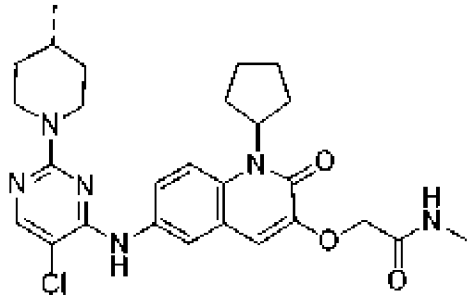
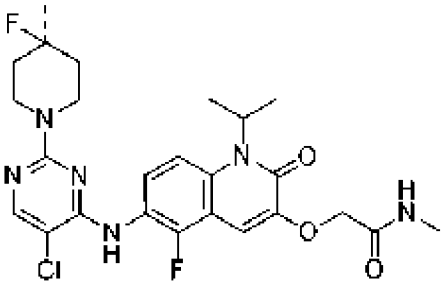
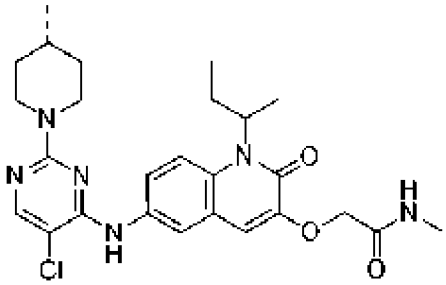
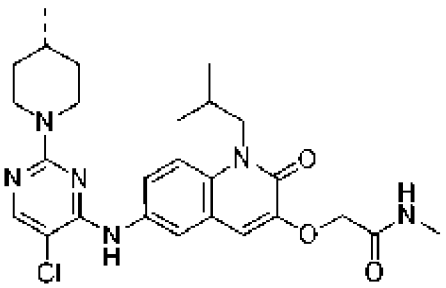
(b) PTM представлен с помощью


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

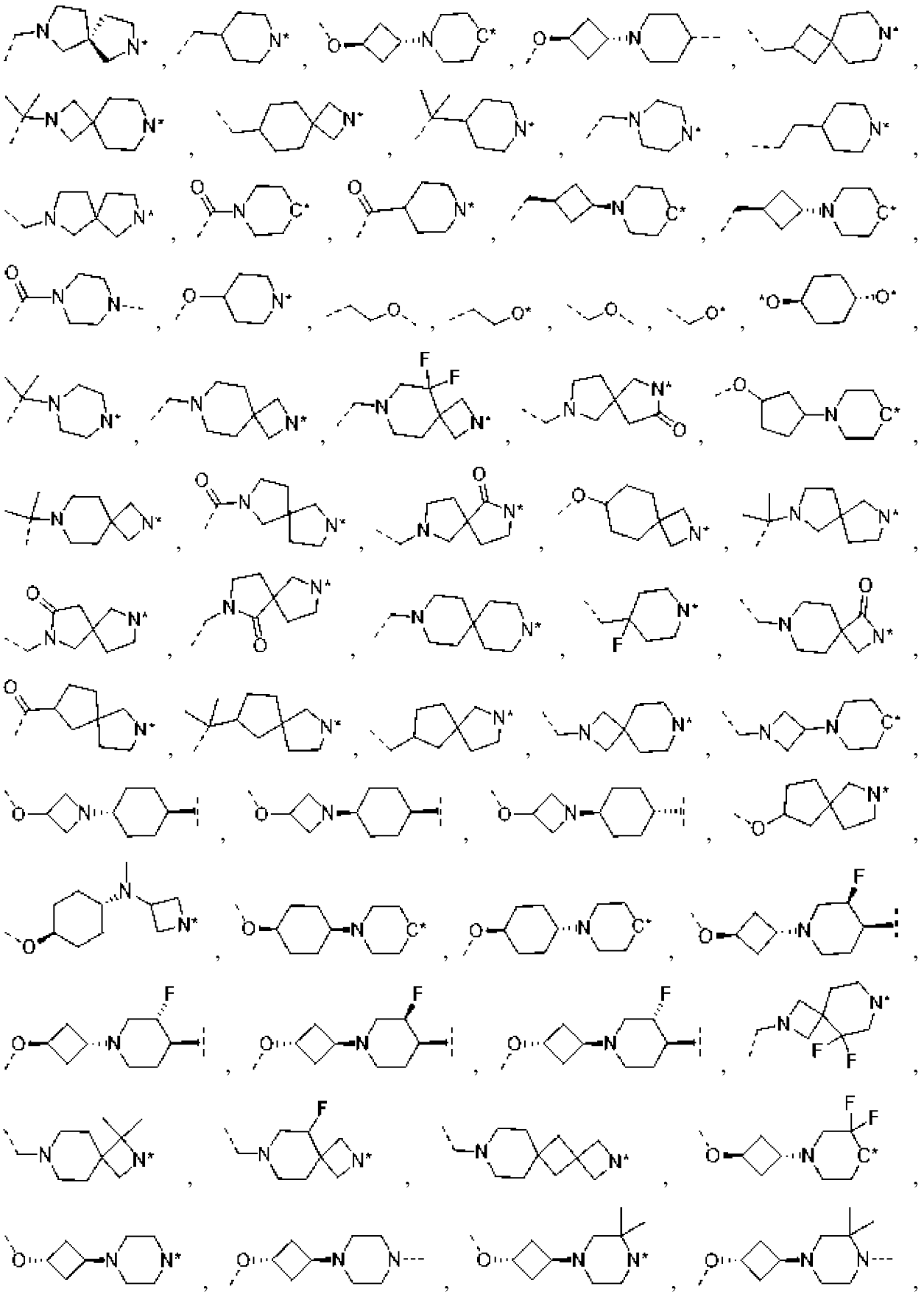

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

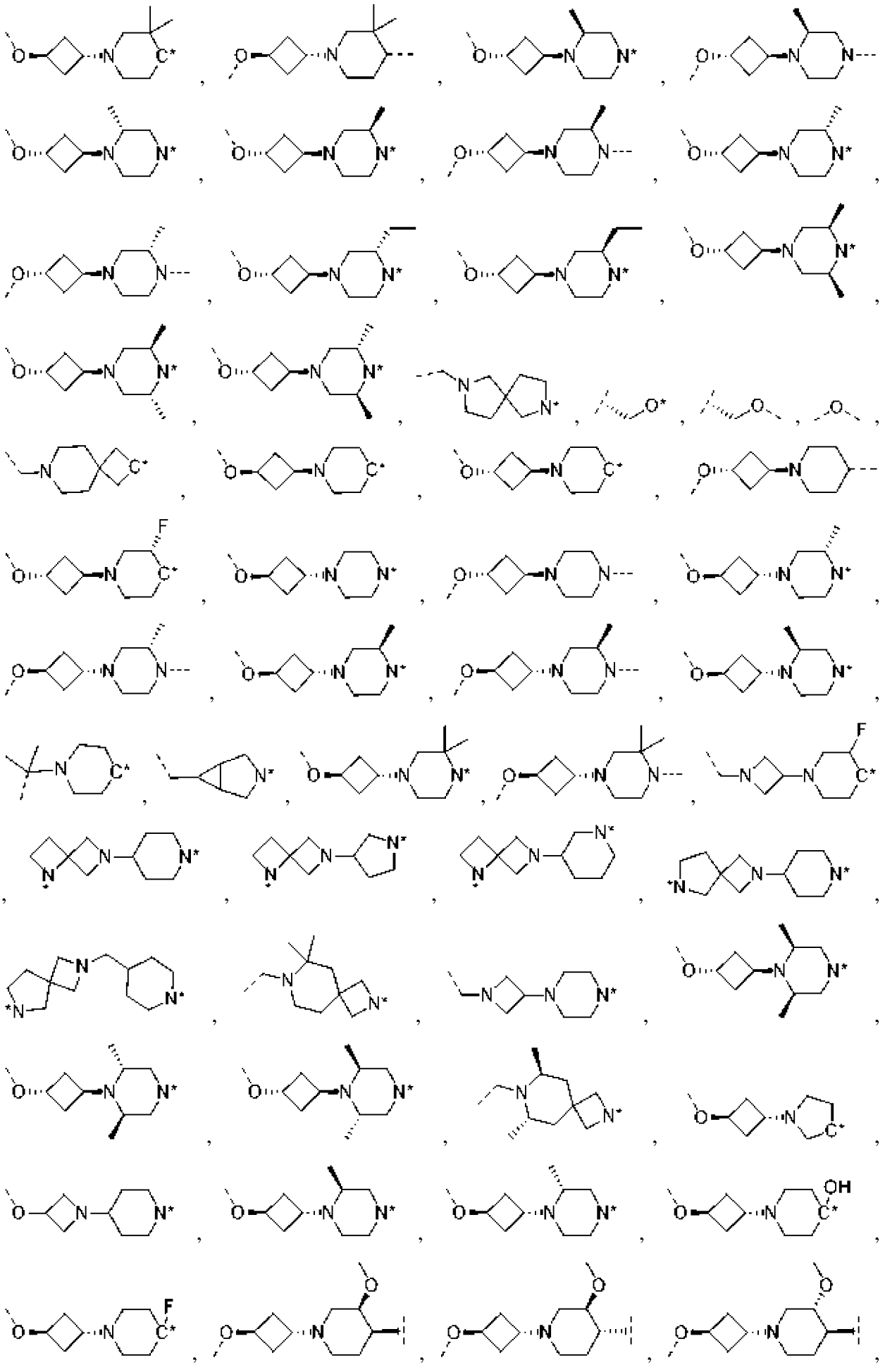

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

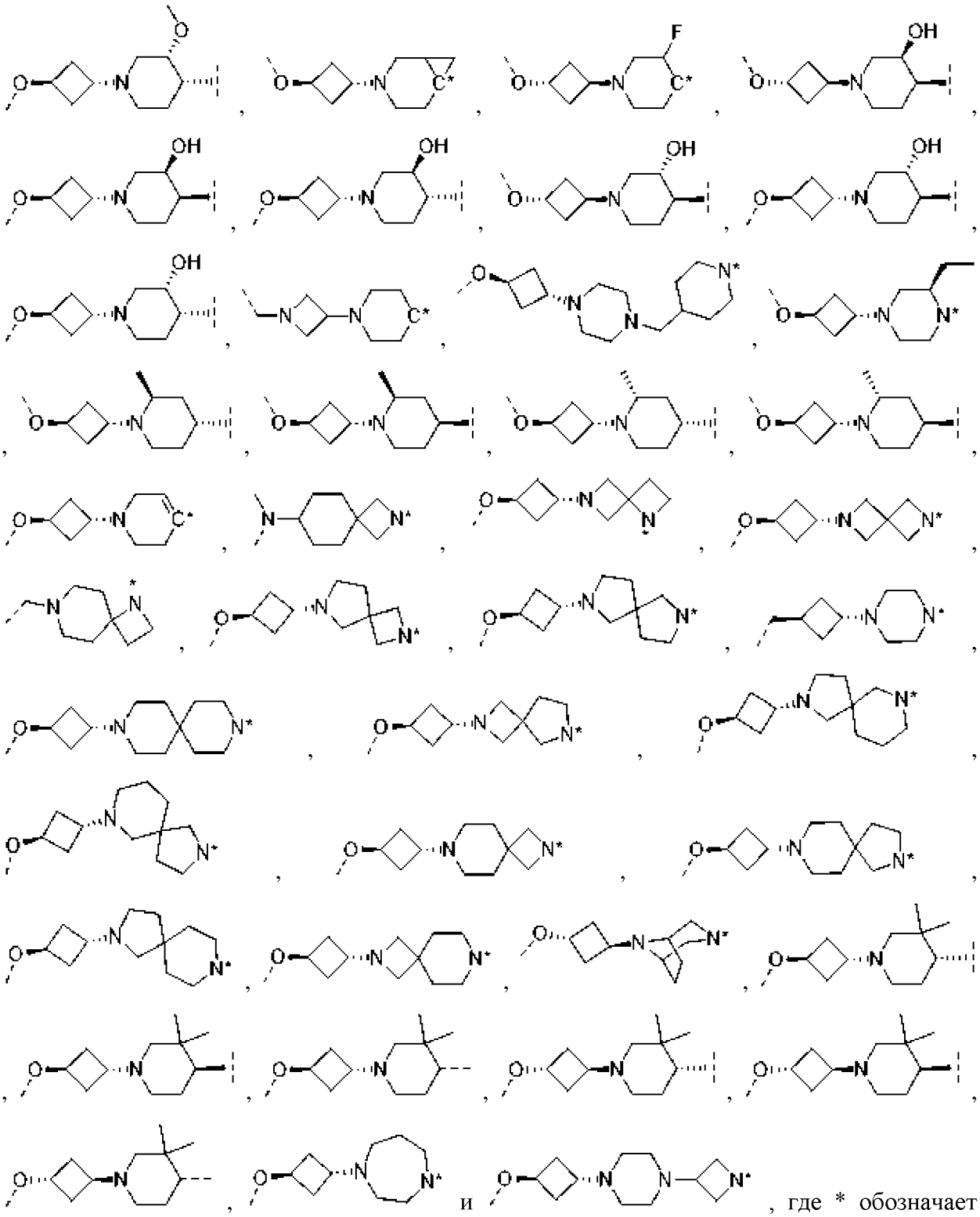

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

,

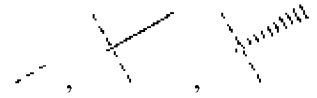
где ⌐ в РТМ обозначает точку присоединения к L;

(c) L представляет собой химическую линкерную группу, выбранную из







, где * обозначает атом (например, углерод, азот или кислород), который ковалентно связан с CLM или PTM или который является общим для CLM или PTM, и каждый из  обозначает точку присоединения к CLM или PTM; или

(d) предусмотрена их комбинация.

27. Соединение по п. 1, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

PTM представляет собой PTM, выбранный из соединения из таблиц 1-3 (например, выбранный из соединений 1-431);

CLM представляет собой CLM, выбранный из соединения из таблиц 1-3 (например, выбранный из соединений 1-431); и

L представляет собой L, выбранный из соединения из таблиц 1-3 (например, выбранный из соединений 1-431).

28. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из соединений 1-3, 5-9, 11-22, 25-28, 31, 34-29, 41, 44-56, 58-62, 64-69, 71-117, 119-140, 144-147, 151, 155, 156, 159-212, 214, 216-219, 221, 222, 224-227, 229-242, 244-248, 250-255, 257-260, 262-269, 272, 273, 275, 277-280, 282-287, 289-295, 297-302, 304-329, 332-339, 342-351, 353-358, 360-369, 371-377, 379-397, 399-403, 405-407, 409-411 и 414-431.

29. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из соединений 4, 10, 29, 30, 32, 40, 42, 43, 57, 63, 40, 118, 150, 152, 154, 157, 158, 213, 215, 220, 223, 228, 243, 249, 256, 261, 274, 276, 281, 288, 303, 330, 331, 340, 341, 352, 359, 370, 378, 404, 408, 412 и 413.

30. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из соединений 23, 24, 33, 141-143, 148 и 153.

31. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из соединений 149, 270, 271, 296 и 398.

32. Композиция, содержащая эффективное количество бифункционального соединения по любому из пп. 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Композиция по п. 32, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно из дополнительного биоактивного средства или другого бифункционального соединения по любому из пп. 1-31.

34. Композиция по п. 33, где дополнительное биоактивное средство представляет собой противораковое средство.

35. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-31, для лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает введение композиции субъекту, нуждающемуся в этом, где соединение является эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

36. Композиция по п. 35, где заболевание или нарушение ассоциировано с аномальной экспрессией и/или активностью BCL6.

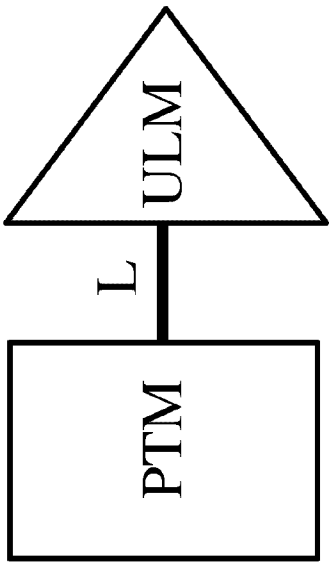
37. Композиция по п. 35 или п. 36, где заболевание или нарушение представляет собой рак, ассоциированный с аномальной экспрессией и/или активностью BCL6.

38. Композиция по любому из пп. 35-37, где заболевание или нарушение представляет собой плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, виды гепатоцеллюлярной карциномы, виды почечноклеточной карциномы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак шейки

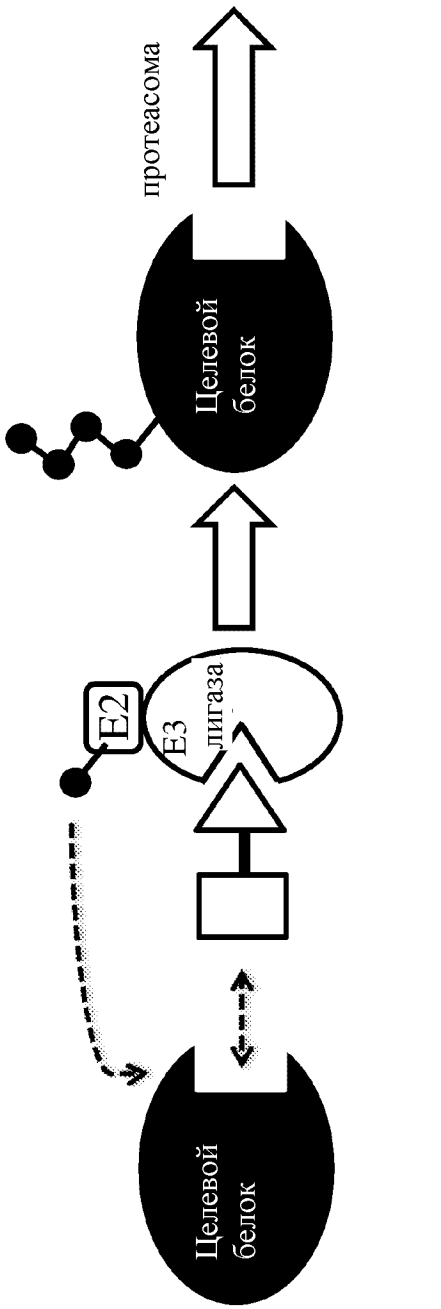
матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак головы, рак почки, рак печени, рак легкого, рак шеи, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка; лейкоз; доброкачественную лимфому, злокачественную лимфому, лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому, доброкачественную меланому, виды злокачественной меланомы, миелопролиферативные заболевания, виды саркомы, саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, виды миосаркомы, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, виды глиомы, виды астроцитомы, виды олигодендроглиомы, виды эпендимомы, виды глиобластомы, виды нейробластомы, виды ганглионевромы, виды ганглиоглиомы, виды медуллобластомы, опухоли из клеток шишковидного тела, виды менингиомы, виды менингеальной саркомы, виды нейрофибромы и виды шванномы, рак предстательной железы, рак матки, рак яичка, рак щитовидной железы, астроцитому, рак желудка, меланому, карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса, виды тератокарциномы, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), Т-клеточную лимфобластную лимфому (T-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз у взрослых, ALL из пре-В-клеток, виды лимфомы из пре-В-клеток, В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный ALL, ALL, положительный по филадельфийской хромосоме, CML, положительный по филадельфийской хромосоме, фолликулярную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, немелкоклеточный рак легкого.

39. Композиция по любому из пп. 35-37, где заболевание или нарушение представляет собой лимфому, виды В-клеточной неходжкинской лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или немелкоклеточный рак легкого.

По доверенности


PTM
L
ULM

ФИГ. 1A


Разрушенный целевой белок
протеасома
Целевой белок
E2
E3 лигаза
Целевой белок

ФИГ. 1B