

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291189** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТ, СВЯЗЫВАЮЩИЙ Е3-УБИКВИТИНЛИГАЗУ, СВЯЗАННЫЙ С ФРАГМЕНТОМ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИМ НА BCL6

(31) **62/916,588**

(32) **2019.10.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/056145**

(87) **WO 2021/077010 2021.04.22**

(71) Заявитель:
ЭРВИНЭС ОПЕРЕЙШНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Берлин Михаэль, Дун Ханьцин,
Шерман Дон, Снайдер Лоуренс, Ван
Цзин, Чжан Вэй (US)**

(74) Представитель:

**Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (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 белок фон Гиппеля-Ландау, цереблон, ингибиторы белков апоптоза или лиганд, представляющий собой гомолог 2 double-minute мыши, 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.

A1

202291189

202291189

A1

**БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТ,
СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЕЗ-УБИКВИТИНЛИГАЗУ, СВЯЗАННЫЙ С
ФРАГМЕНТОМ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИМ НА BCL6**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 62/916588, поданной 17 октября 2019 г. под названием «MODULATORS OF BCL6 PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE», которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0002] Заявка на патент США под регистрационным номером 15/230354, поданная 5 августа 2016 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2017/0065719; и заявка на патент США под регистрационным номером 15/206497, поданная 11 июля 2016 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2017/0008904; и заявка на патент США под регистрационным номером 15/209648, поданная 13 июля 2016 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2017/0037004; и заявка на патент США под регистрационным номером 15/730728, поданная 11 октября 2017 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2018/0099940; и заявка на патент США под регистрационным номером 14/686640, поданная 14 апреля 2015 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2015/0291562; и заявка на патент США под регистрационным номером 14/792414, поданная 6 июля 2015 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2016/0058872; и заявка на патент США под регистрационным номером 14/371956, поданная 11 июля 2014 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2014/0356322; и заявка на патент США под регистрационным номером 15/074820, поданная 18 марта 2016 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2016/0272639; и заявка на патент США под регистрационным номером 15/885671, поданная 31 января 2018 года, опубликованная в виде публикации заявки на патент США № 2018/0215731 A1; и международная заявка на патент № PCT/US2016/023258, поданная 18 марта 2016 года, опубликованная в виде публикации международной заявки на патент

№ WO2016/149668, 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, в частности белка В-клеточной лимфомы 6 (BCL6), который бифункциональные соединения согласно настоящему изобретению разрушают и/или иным образом ингибируют.

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 трудной задачей, 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 E3-лигаз, сообщалось о дополнительных соединениях, которые целенаправленно воздействуют на E3-лигазы, однако данная область остается недостаточно развитой.

[0005] Одна E3-лигаза с многообещающим терапевтическим потенциалом представляет собой онкосупрессор при болезни фон Гиппеля-Линдау (VHL), субъединицу, осуществляющую распознавание субстрата, E3-лигазного комплекса

VCB, который также состоит из элонгинов В и С, Cul2 и Rbx1. Основной субстрат VHL представляет собой фактор 1, индуцируемый гипоксией α (HIF-1 α), транскрипционный фактор, повышающий экспрессию генов, такой как проангиогенный фактор роста VEGF и цитокин эритропоэтин, индуцирующий образование красных клеток крови в ответ на низкие уровни кислорода. Были получены первые низкомолекулярные лиганды белка фон Гиппеля-Линдау (VHL), связывающиеся с субъединицей, осуществляющей распознавание субстрата, E3-лигазы, и получены кристаллические структуры, подтверждающие, что соединение имитирует механизм связывания транскрипционного фактора HIF-1 α , основного субстрата VHL.

[0006] Цереблон представляет собой белок, который у людей кодируется геном CRBN. Ортологи CRBN высококонсервативны от растений к человеку, что подчеркивает их физиологическое значение. Цереблон образует E3-убиквитинлигазный комплекс со связывающим поврежденную ДНК белком 1 (DDB1), куллином-4А (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Данный комплекс убиквитинирует ряд других белков. Благодаря механизму, который до конца еще не 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, относящихся к развитию, таких как формирование конечностей и слухового пузырька. Конечный результат состоит в том, что данный убиквитинлигазный комплекс важен для роста конечностей у эмбрионов. В отсутствие цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающий поврежденную ДНК.

[0007] 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 E3-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 другим образом ингибируются с помощью бифункциональных соединений.

[0008] В данной области техники все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболевания, связанного со 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 E3-убиквитинлигазы (например, VHL и cereblon) будут весьма полезными.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0009] В настоящем изобретении описаны бифункциональные соединения, функция которых состоит в рекрутировании эндогенных белков к E3-убиквитинлигазе для разрушения, и способы их применения. В частности, в настоящем изобретении представлены бифункциональные или химерные соединения, осуществляющие целенаправленное воздействие посредством протеолиза, которые находят применение в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования разнообразных полипептидов и других белков, которые затем разрушаются и/или иным образом ингибируются посредством 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, 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.

[0010] Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены бифункциональные соединения, которые содержат фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу (т. е. лиганд для E3-убиквитинлигазы или группа «ULM»), и фрагмент, который связывает целевой белок (т. е. лиганд, нацеливающийся на белок/полипептид, или группа «PTM») таким образом, 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, связывающий белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) E3-убиквитинлигазного комплекса (VLM), или фрагмент, связывающий цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса (CLM). Например, структура бифункционального соединения может быть изображена следующим образом:



[0011] Соответствующие положения фрагментов PTM и ULM (например, VLM или 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.

[0012] 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 РТМ с ULM, и ULM представляет собой фрагмент, связывающий белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) E3-убиквитинлигазного комплекса (VLM), или фрагмент, связывающий цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса (CLM).

[0013] Например, структура бифункционального соединения может быть изображена следующим образом:



где РТМ представляет собой фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид; «L» представляет собой линкер (например, связь или химическую линкерную группу), связывающий РТМ и по меньшей мере один из VLM, CLM или их комбинацию; VLM представляет собой фрагмент, связывающий белок фон Гиппеля-Линдау E3-убиквитинлигазного комплекса, который связывается с VHL E3-лигазного комплекса; и CLM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса, который связывается с цереблоном.

[0014] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат несколько независимо выбранных ULM, несколько РТМ, несколько химических линкеров или их комбинацию.

[0015] В дополнительных вариантах осуществления VLM может представлять собой гидроксипролин или его производное. Кроме того, другие рассматриваемые VLM включены в публикацию заявки на патент США № 2014/03022523, которая, как указано выше, включена в данный документ во всей своей полноте.

[0016] В одном варианте осуществления CLM содержит химическую группу, полученную от имида, тиоимида, амида или тиамида. 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.

[0017] 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 такие функциональные группы, как эфирная, амидная, алкановая, алкеновая, алкиновая, кетоновая, гидроксильная, карбоксильная, 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.

[0018] В определенных вариантах осуществления VLM представляет собой производное *транс*-3-гидроксипролина, где как азот, так и карбоновая кислота в *транс*-3-гидроксипролине функционализованы как амиды.

[0019] 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 со связью в виде связи C-N или связи C-C. Примеры CLM могут представлять собой без ограничения помалидомид, леналидомид и талидомид, а также их производные.

[0020] 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 VLM или PTM и CLM, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, описанного далее в данном документе, где VLM/CLM связаны с PTM посредством линкера для целенаправленного воздействия на белок, который связывается с PTM с целью разрушения. Аналогично PTM может быть связан с VLM или 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, которое модулируется за счет целевого белка посредством снижения уровня этого белка в клетках пациента.

[0021] В еще одном аспекте в описании предусмотрены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома у субъекта или пациента, например у животного, как, например, у человека, 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.

[0022] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[0023] 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

приведенных 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

[0024] 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 графическими материалами, демонстрирующими иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, в которых предусмотрено следующее.

[0025] **Фигуры 1А и 1В.** Иллюстрация основного принципа функционирования PROTAC. **(А)** Иллюстративные PROTAC 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. **(В)** Проиллюстрировано функциональное применение PROTAC, описанных в данном документе. Вкратце, ULM распознает и связывается со специфичной E3-убиквитинлигазой, а PTM связывает 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.

[0026] Фигуры 2А и 2В. (А) Вестерн-блоттинг, иллюстрирующий разрушение белка BCL6 в клетках Фаража через 24 часа после обработки. Белковые лизаты обрабатывали гелем Bis Tris с концентрацией 4—12%. BCL6 определяли с помощью антитела к BCL6 (PG-B6P, sc-56625) в соотношении 1:500 в течение ночи в 5% BSA-TBS-T и нормализовали по β -актину. Антитело к β -актину (CST, 8H10D10) использовали в соотношении 1:10000 в 5% BSA-TBS-T для обнаружения β -актина. (В) Количественная оценка содержания белка BCL6 в эксперименте на основе вестерн-блоттинга на фиг. 2А. Цифра над каждым столбцом диаграммы указывает % разрушения BCL6.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0027] Следующее подробное описание предусмотрено для оказания помощи специалисту в данной области техники в отношении реализации настоящего изобретения на практике. Специалисты в данной области техники могут вносить модификации и изменения в варианты осуществления, описанные в данном документе, без отступления от сущности или объема настоящего изобретения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, графические материалы и другие источники, упомянутые в данном документе, явным образом включены посредством ссылки во всей своей полноте.

[0028] В настоящем изобретении описаны композиции и способы, которые относятся к удивительному и неожиданному открытию того, что белок E3-убиквитинлигазного комплекса (например, белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) E3-убиквитинлигазного комплекса или цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса) убиквитинирует целевой белок, как только он и целевой белок размещаются в непосредственной близости друг от друга с помощью бифункциональной или химерной конструкции, которая связывает белок E3-убиквитинлигазного комплекса и целевой белок. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены такие соединения и композиции, содержащие фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу

(«ULM»), связанный с фрагментом, связывающим белковую мишень («PTM»), что приводит к убиквитинированию выбранного целевого белка с обеспечением разрушения целевого белка протеасомой (см. фигуру 1). В настоящем изобретении также предусмотрены библиотека композиций и ее применение.

[0029] 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), способный связываться с убиквитинлигазой, такой как cereblon или VHL. 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.

[0030] Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое 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 предназначена для ограничения настоящего изобретения.

[0031] 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.

[0032] 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, применяющими этот термин в контексте его использования в описании настоящего изобретения.

[0033] 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.

[0034] 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 отдельно. Многие элементы, перечисленные с помощью «и/или», должны быть истолкованы таким же образом, т. е. «один или более» элементов, объединенных таким образом. Необязательно могут 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 – и к А, и к В (необязательно включая другие элементы); и т. д.

[0035] Как применяется в описании и в формуле изобретения в данном документе 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 «строго один из», или, если применяется в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению строго 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 «строго один из».

[0036] 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 включение без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «по сути состоящий из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами соответственно, как изложено в разделе 2111.03 Руководства по проведению патентной экспертизы Патентного ведомства США.

[0037] 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 из перечня 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 определенными 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.

[0038] Также следует понимать, что в определенных способах, описанных в данном документе, которые включают более одной стадии или одного действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором изложены стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

[0039] 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.

[0040] 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.

[0041] 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.

[0042] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному субстратному белку, целенаправленно воздействуя на субстратный белок с целью разрушения. Например, цереблон представляет собой белок E3-убиквитинлигазного комплекса, который отдельно или в комбинации с E2-убиквитинконъюгирующим ферментом обуславливает 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 целевыми 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.

[0043] 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 целом в настоящем изобретении термин пациент относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста применения данного термина.

[0044] Термин «эффективный» применяется для описания количества соединения, композиции или компонента, которые при использовании в рамках 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.

[0045] Соединения и композиции

[0046] В одном аспекте в описании представлены соединения, содержащие фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу («ULM»), который представляет собой фрагмент, связывающий цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса (CLM), и/или фрагмент, связывающий белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) E3-убиквитинлигазного комплекса (VLM). 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.

[0047] Термины ULM, VLM и CLM применяют в их включительном смысле, если в контексте не указано иное. Например, термин ULM включает все ULM, в том числе ULM, которые связывают цереблон (т. е. CLM) и VHL (т. е. VLM). Кроме того, термин VLM включает все возможные фрагменты, связывающие VHL, а термин CLM включает все фрагменты, связывающие цереблон.

[0048] 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 VLM или 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 VLM/CLM и PTM соединены или связаны с помощью химического линкера (L). VLM связывает VHL, CLM связывает цереблон E3-убиквитинлигазного

комплекса, а РТМ распознает целевой белок, 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) РТМ—СLM,

(C) РТМ—VLM.

[0049] В определенных вариантах осуществления бифункциональное соединение дополнительно содержит химический линкер («L»). Например, бифункциональное соединение может быть изображено как:

(D) РТМ—L—СLM,

(E) РТМ—L—VLM,

где РТМ представляет собой фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок/полипептид, L представляет собой химический линкер, СLM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса, и VLM представляет собой фрагмент, связывающий VHL.

[0050] В определенных вариантах осуществления ULM (например, СLM или VLM) демонстрирует активность или связывается с E3-убиквитинлигазой (например, цереблон E3-убиквитинлигазного комплекса или VHL) с IC_{50} , составляющей менее приблизительно 200 мкМ. IC_{50} можно определить в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, например, с помощью флуоресцентного поляризационного анализа.

[0051] 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.

[0052] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат несколько РТМ (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, VHL и/или церублоном) или их комбинацию. В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, PTM и ULM (например, VLM и/или 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 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.

[0053] 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 дополнительных вариантах осуществления PTM являются одинаковыми или необязательно различными. В дополнительных вариантах осуществления, где PTM являются различными, соответствующие PTM способны связывать одну и ту же белковую мишень или специфически связываться с различными белковыми мишенями.

[0054] В определенных вариантах осуществления соединение может содержать множество ULM и/или множество ULM'. В дополнительных вариантах осуществления соединения, содержащего по меньшей мере два различных ULM, множество ULM и/или множество ULM', дополнительно содержит по меньшей мере один PTM, непосредственно связанный с ULM или ULM', 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

дополнительных вариантах осуществления РТМ являются одинаковыми или необязательно различными. В дополнительных вариантах осуществления, где РТМ являются различными, соответствующие РТМ способны связывать одну и ту же белковую мишень или специфически связываться с различными белковыми мишенями. В дополнительных вариантах осуществления РТМ как таковой представляет собой ULM (или ULM'), такой как VLM, CLM, VLM' и/или CLM'.

[0055] 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, кислотные и основные солевые формы.

[0056] Термин «независимо» применяется в данном документе для указания того, что переменная, которая используется независимо, варьируется независимо от применения к применению.

[0057] Под термином «алкил» в его соответствующем контексте следует понимать линейный, разветвленный или циклический полностью насыщенный углеводородный радикал или алкильную группу, предпочтительно C₁-C₁₀, более предпочтительно C₁-C₆, в качестве альтернативы C₁-C₃алкильную 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 некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут применяться для ковалентного связывания с ферментами дегалогеназами. Данные соединения, как правило, содержат боковую цепь (часто соединенную с помощью полиэтиленгликолевой группы), которая заканчивается алкильной группой, содержащей заместитель, представляющий собой галоген (часто хлор или бром), на своем дистальном конце, что обеспечивает ковалентное связывание соединения, содержащего такой фрагмент, с белком.

[0058] 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 $C=C$.

[0059] 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 $C\equiv C$.

[0060] 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 алкиленовая группа замещена, то предпочтительно она замещена по одной или более метиленовым группам C_1-C_6 алкильной группой (в том числе циклопропильной группой или трет-бутильной группой), но также может быть замещена одной или более галогенсодержащими группами, предпочтительно группами, содержащими 1—3 атомов галогена, или одной или двумя гидроксильными группами, группами $O-(C_1-C_6)$ алкил) или боковыми цепями аминокислот, как далее раскрыто в данном документе. В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа может быть замещена уретановой группой 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 других вариантах осуществления алкиленовая (часто метиленовая) группа может быть замещена группой в виде боковой цепи аминокислоты, такой как группа в виде боковой цепи природной или не природной 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.

[0061] 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 C₀-C₆, включает 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода, а в случае C₀ вместо углерода находится Н.

[0062] 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 (NO₂), галоген (предпочтительно 1, 2 или 3 атома галогена, особенно при алкиле, особенно метильной группе, например, трифторметил), алкильная группа (предпочтительно C₁-C₁₀, более предпочтительно C₁-C₆), арил (особенно фенил и замещенный фенил, например, бензил или бензоил), алкоксигруппа (предпочтительно C₁-C₆алкил или арил, в том числе фенил и замещенный фенил), тиоэфир (C₁-C₆алкил или арил), ацил (предпочтительно C₁-C₆ацил), сложный эфир или сложный тиоэфир (предпочтительно C₁-C₆алкил 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 C₁-C₆алкильной или арильной группой), предпочтительно C₁-C₆алкил или арил, галоген (предпочтительно F или Cl), амин (в том числе пяти- или шестичленный циклический алкиленовый амин, в том числе дополнительно C₁-C₆алкиламин или C₁-C₆диалкиламин, алкильные группы которого могут быть замещены одной или двумя гидроксильными группами) или необязательно замещенная группа -N(C₀-C₆алкил)C(O)(O-C₁-C₆алкил) (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 C₁-C₆алкильными группами (в том числе карбоксамидом, который необязательно замещен одной или двумя C₁-C₆алкильными группами), алканол (предпочтительно C₁-C₆алкил или арил) или алкановая кислота

(предпочтительно C₁-C₆алкил или арил). Заместители в соответствии с настоящим изобретением могут включать, например, группы -SiR₁R₂R₃, где каждый из R₁ и R₂ описан далее в данном документе, и R₃ представляет собой H или C₁-C₆алкильную группу, предпочтительно R₁, R₂, R₃ в данном контексте представляют собой C₁-C₃алкильную группу (в том числе изопропиловую или трет-бутильную группу). Каждая из вышеописанных групп может быть непосредственно связана с замещенным фрагментом, или в качестве альтернативы заместитель может быть связан с замещенным фрагментом (предпочтительно в случае арильного или гетероарильного фрагмента) посредством необязательно замещенной группы - (CH₂)_m- или в качестве альтернативы необязательно замещенной группы -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m- или -(CH₂CH₂O)_m-, которые могут быть замещены любыми одним или более из вышеописанных заместителей. Алкиленовые группы -(CH₂)_m-, или группы -(CH₂)_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 C₁-C₆алкильные (предпочтительно C₁-C₃) группы, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами, одной или двумя простыми эфирными группами (группами O-C₁-C₆), 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 C₀-C₆алкил, при этом группа(группы) может(могут) быть дополнительно замещена(замещены)). В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа (часто единственная метиленовая группа) замещена одной или двумя необязательно замещенными C₁-C₆алкильными группами, предпочтительно C₁-C₄алкильной группой, чаще всего метильной или O-метиленовой 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.

[0063] Под термином «замещенный» (каждый заместитель является независимым от любого другого заместителя) в контексте его применения также следует понимать C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, амидо, карбоксамидо, сульфон, в том числе сульфонамид, кето, карбокси, сложный C₁-C₆эфир (сложный оксифир или сложный эфир карбоновой кислоты), C₁-C₆кето, уретан -O-C(O)-NR₁R₂ или -N(R₁)-C(O)-O-R₁, нитро, циано и амин (в том числе, в частности, C₁-C₆алкилен-NR₁R₂, моно- или дизамещенные C₁-C₆алкилом 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, -(CH₂)_m- (в данном контексте m и n равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6), -S-, -S(O)-, SO₂- или -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nSH, -(CH₂)_nCOOH, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆алкил), -(CH₂)_nC(O)O-(C₁-C₆алкил), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH, -(CH₂O)_nCOOH, C₁-C₆алкил, -(OCH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), -(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R_S, -S(O)-R_S (R_S представляет собой C₁-C₆алкил или группу -(CH₂)_m-NR₁R₂), NO₂, CN или галоген (F, Cl, Br, I, предпочтительно F или Cl), в зависимости от контекста применения заместителя. Каждый из R₁ и R₂ в соответствующем контексте представляет собой H или C₁-C₆алкильную 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 замещены C₁-C₆алкильными 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)-NR₁R₂, где R₁ и R₂ 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.

[0064] Термин «арил» или «ароматический» в соответствующем контексте относится к замещенному (как далее описано в данном документе) или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу, содержащему 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 иным образом 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, пиазин, триазол, оксазол, или конденсированные кольцевые системы, такие как индол, хинолин, индолизин, азаиндолизин, бензофуразан и т. д., которые могут быть необязательно замещены, как описано выше. Гетероарильные группы, которые можно упомянуть, включают азотсодержащие гетероарильные группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиазол, 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, пиазинопиридазин, 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; и ароматические гетероциклы, содержащие 2 или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, такие как, среди прочих, триазол, 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.

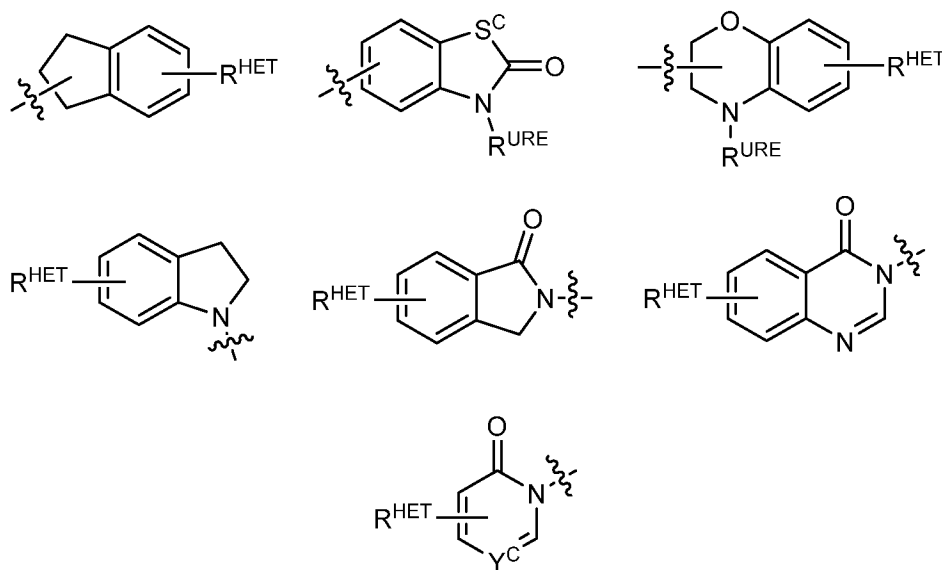
[0065] Термин «замещенный арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей из по меньшей мере одного ароматического кольца или нескольких конденсированных колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим, где кольцо(кольца) замещено(замещены) одним или более заместителями. Например, арильная группа может содержать заместитель(-и), выбранный(-ые) из $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкила}$, амина, моно- или ди($\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$)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, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, предпочтительно CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 или группы CN (каждая из которых может быть замещена в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), необязательно замещенной фенильной группы (фенильная группа как таковая предпочтительно присоединена к группе PTM, в том числе к группе ULM, посредством линкерной группы) и/или из 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 триазола, в том числе метилзамещенного триазола, 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 diazольной группы, в том числе метилдiazольной группы, необязательно замещенной триазольной группы, в том числе метилзамещенной триазольной группы, необязательно замещенной пиридиновой группы, в том числе галоген- (предпочтительно F) или метилзамещенной пиридиновой группы или оксапиридиновой группы (где пиридиновая группа соединена 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.

[0066] «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.

[0067] 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 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ алкильной группой или необязательно замещенной $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ алкильной

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_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

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

R^{URE} представляет собой H, C₁-C₆алкил (предпочтительно H или C₁-C₃алкил) или -C(O)(C₁-C₆алкил), причем каждая из данных 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, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (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 C₁-C₆алкильную группу (предпочтительно C₁-C₃алкил).

[0068] Термины «аралкил» и «гетероарилалкил» относятся к группам, которые содержат как арил или, соответственно, гетероарил, а также алкил, и/или гетероалкил, и/или карбоциклические и/или гетероциклоалкильные кольцевые системы в соответствии с представленными выше определениями.

[0069] 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.

[0070] 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.

[0071] 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.

[0072] 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, аминокцила, аминокцилокси, оксиаминокцила, 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.).

[0073] 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, амином, галогеном, алкилом, замещенным алкилом, карбильокси, карбилмеркапто, арилом, нитро, меркапто или сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0074] «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, карбильокси, карбилмеркапто, арила, нитро, меркапто или сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0075] 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.

[0076] Термин «независимо» применяется в данном документе для указания того, что переменная, которая используется независимо, варьируется независимо от применения к применению.

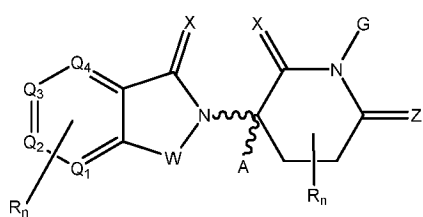
[0077] Термин «низший алкил» относится к метилу, этилу или пропилу.

[0078] Термин «низший алкокси» относится к метокси, этокси или пропокси.

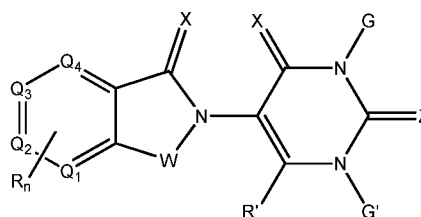
[0079] **Иллюстративные CLM**

[0080] **Неоимидные соединения**

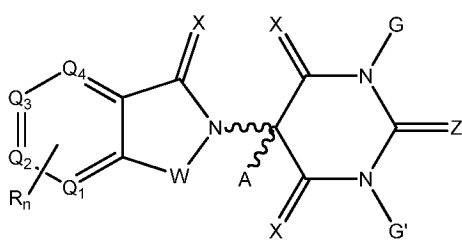
[0081] В одном аспекте в описании предусмотрены соединения, пригодные для связывания и/или ингибирования цереблona. В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из химических структур:



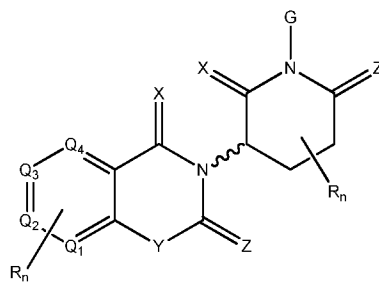
(a1)



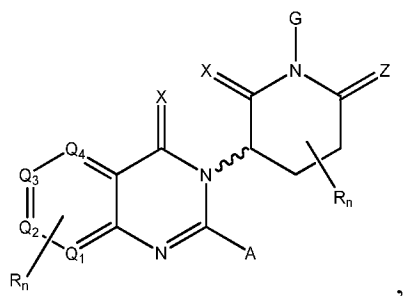
(b)



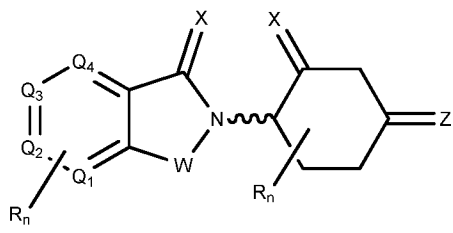
(c)



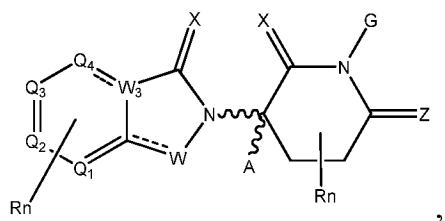
(d1)



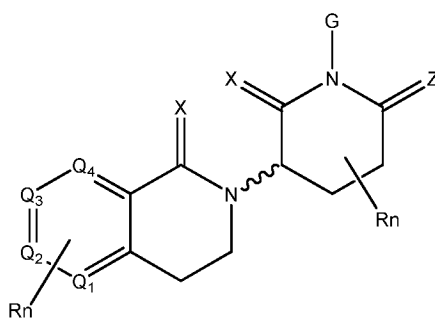
(e)



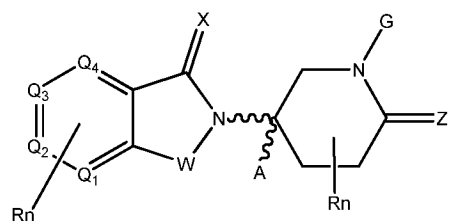
(f)



(a2)

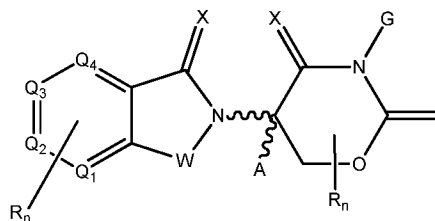


(d2)



(a3)

ИЛИ



(a4)

где:

W в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W₃ выбран из C или N;

X в формулах (a) — (f) отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH₂;

Y в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, -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 или CH₂, за исключением того, что X и Z одновременно не могут отсутствовать или представлять собой CH₂;

G и G' в формулах (a) — (f) независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCORR'', CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного с помощью R', и бензила, необязательно замещенного с помощью R';

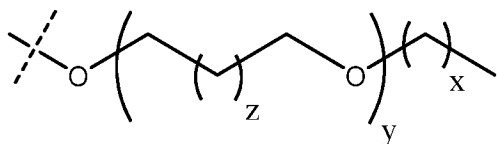
Q1 — Q4 в формулах (a) — (f) представляют собой атом углерода C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, C1 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);

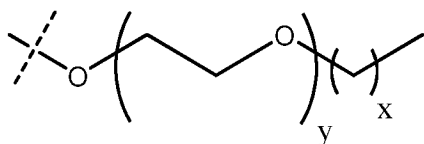
R в формулах (a) — (f) содержит без ограничения H, -C(=O)R' (например, карбоксигруппу), -CONR'R'' (например, амидогруппу), -OR' (например, OH или OCH₃), -NR'R'' (например, аминогруппу), -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, (-CR'O)_nR'', необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-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, -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;

R' и R'' в формулах (a) — (f) независимо выбраны 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)R, необязательно замещенного гетероциклила;

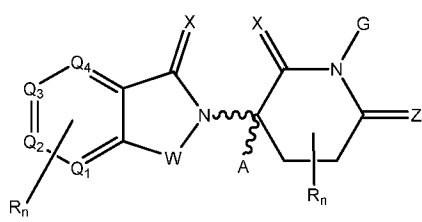
n' в формулах (a) — (f) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1—4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

 представляет собой одинарную связь или двойную связь; и

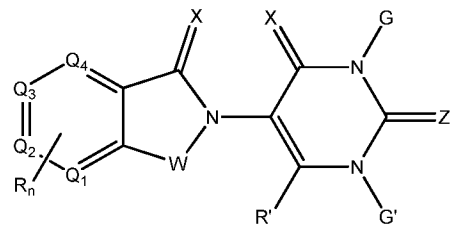
 в формулах (a) — (f) представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

[0082] Иллюстративные CLM

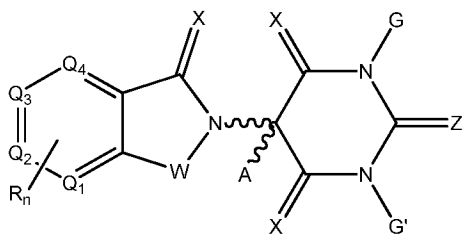
[0083] В любом из соединений, описанных в данном документе, CLM имеет химическую структуру, выбранную из группы:



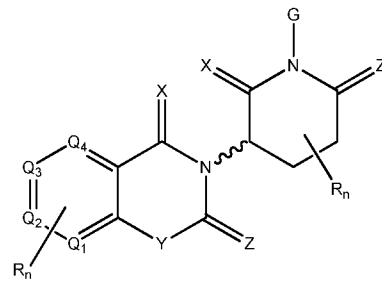
(a1)



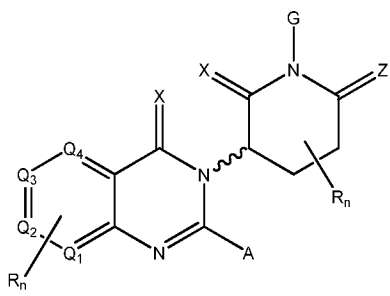
(b)



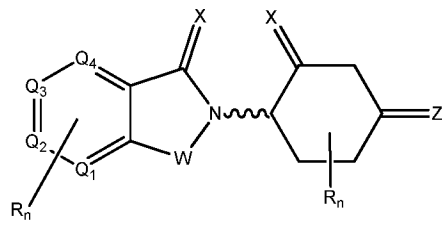
(c)



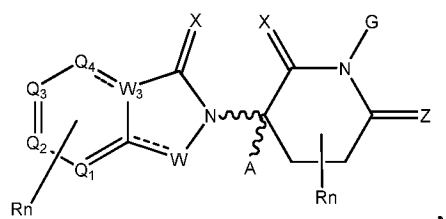
(d2)



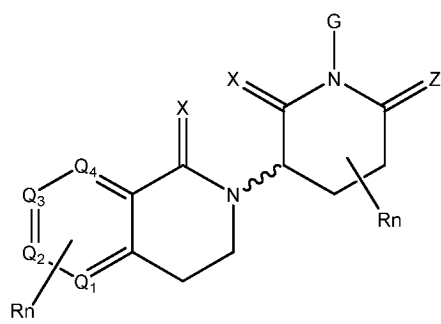
(e)



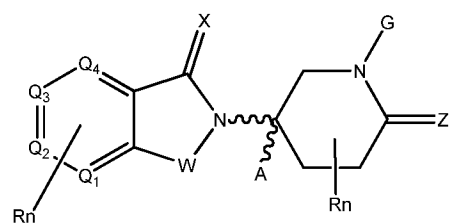
(f)



(a2)

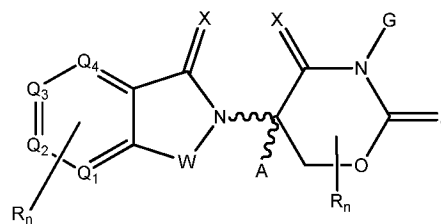


(d2)



(a3)

или



(a4)

где:

W в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W₃ выбран из C или N;

X в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH₂;

Y в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, -C=CR', NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из O, S или CH₂, за исключением того, что X и Z одновременно не могут отсутствовать или представлять собой CH₂;

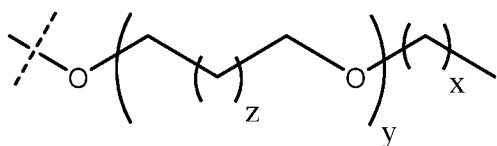
G и G' в формулах (a) — (f) независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCORR'', CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного с помощью R', и бензила, необязательно замещенного с помощью R';

Q1 — Q4 в формулах (a) — (f) представляют собой атом углерода С или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

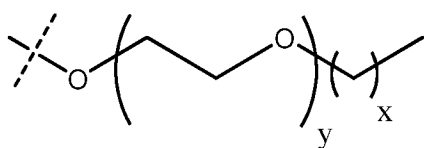
A в формулах (a) — (f) независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, Cl и F;

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) содержит без ограничения H, $-C(=O)R'$ (например, карбоксигруппу), $-CONR'R''$ (например, амидогруппу), $-OR'$ (например, OH), $-NR'R''$ (например, аминогруппу), $-SR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-CR'R''$ -, $-CR'NR'R''$ -, $(-CR'O)_nR''$, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C7арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкиларил, содержащий по меньшей мере один 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 несколькими из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6циклоалкила) или арила (например, C5-C7арила)), необязательно замещенный



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



(например, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например,

С3-Сбциклоалкила) или арила (например, С5-С7арила)), 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 $-OCF_3$;

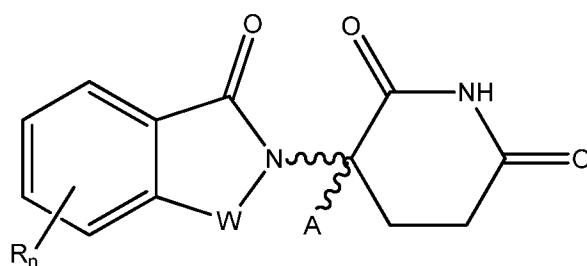
каждый из x , y и z независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R' и R'' в формулах (a) — (f) независимо выбраны из связи, H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенной гетероциклической группы, $-C(=O)R$, 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

\sim в формулах (a) — (f) представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

[0084] В определенных вариантах осуществления, описанных в данном документе, CLM или ULM имеет химическую структуру, выбранную из группы:



Формула (g),

где

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

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

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R формулы (g) независимо выбран из H, O, OH, N, NH, NH₂, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкила, C1-Сбалкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере один из C1-Сбалкила, C4-С7арила или их комбинации), арила (например, C5-С7арила), амина, амида или карбокси), где один R или W необязательно модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации; и

~ в формуле (g) представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

[0085] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R выбран из O, OH, N, NH, NH₂, C1-Сбалкила, C1-Сбалкокси, -алкиларила (например, -алкиларила, содержащего по меньшей мере одно из C1-Сбалкила, C4-С7арила или их комбинации), арила (например, C5-С7арила), амина, амида или карбокси).

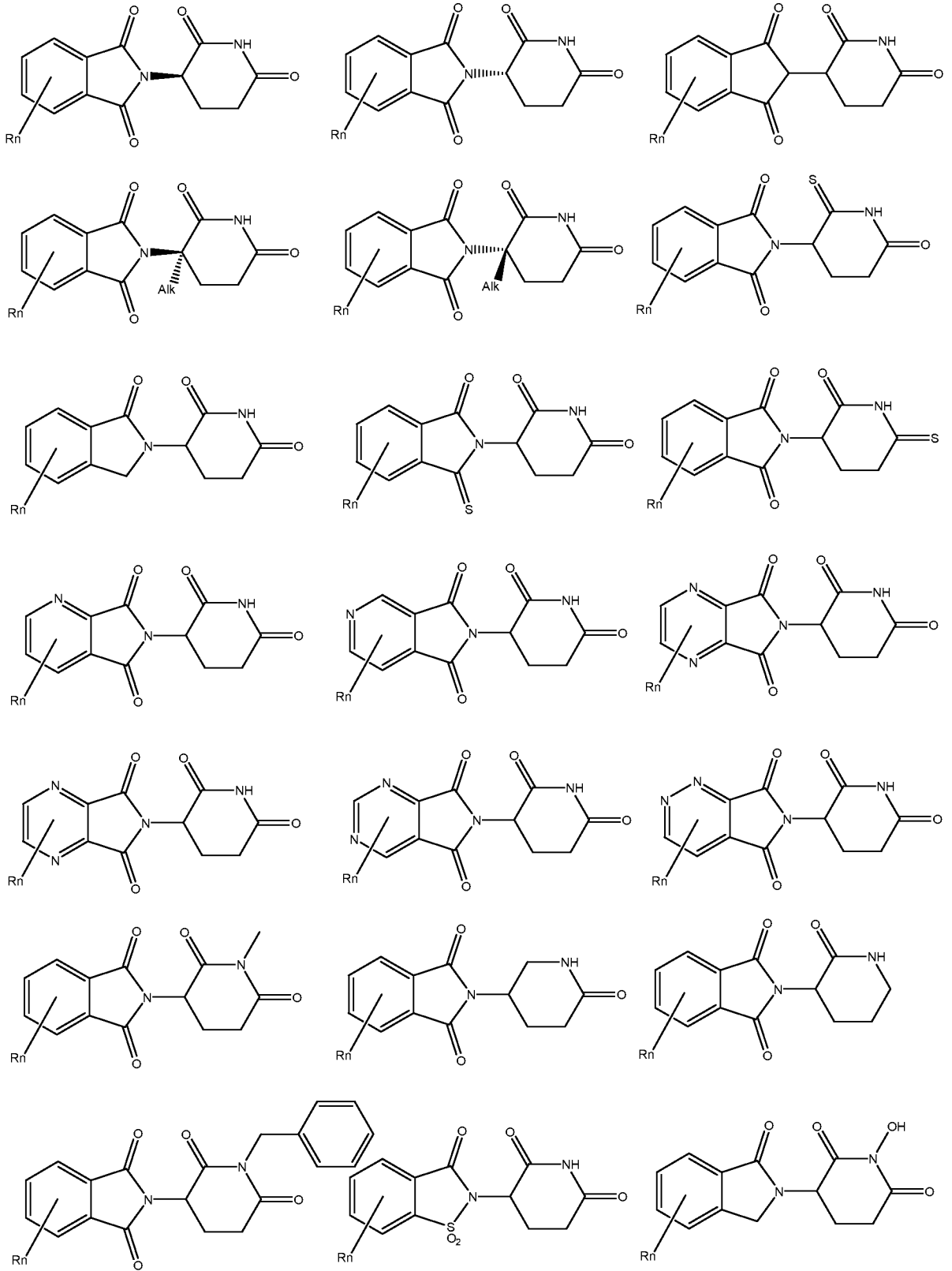
[0086] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один R (например, R-группа, выбранная из следующего: O, OH, N, NH, NH₂, C1-Сбалкил, C1-Сбалкокси), -алкиларил (например, -алкиларил, содержащий по меньшей мере одно из C1-Сбалкила, C4-С7арила или их комбинации), арил (например, C5-С7арил), амин, амид или карбокси) или W модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM' (например, CLM' представляет собой дополнительный CLM, который характеризуется такой же структурой, как первый CLM, или отличной от нее) или их комбинации.

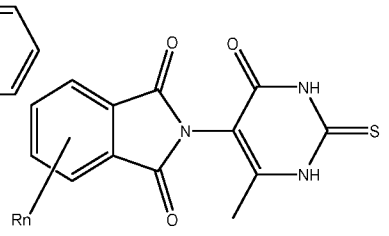
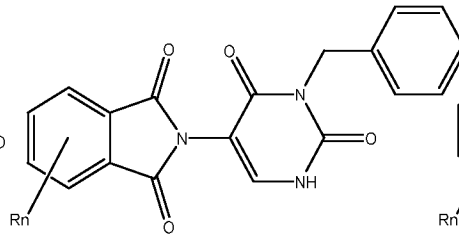
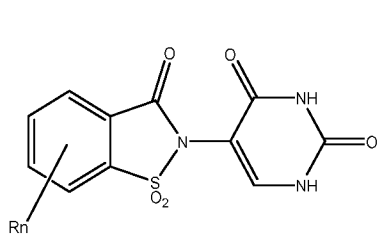
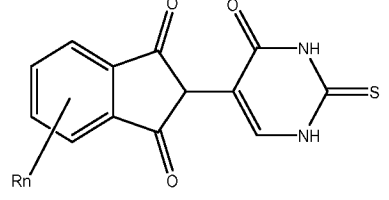
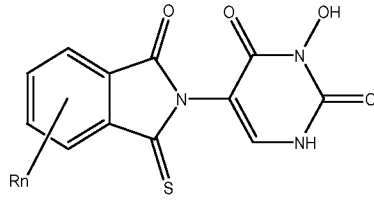
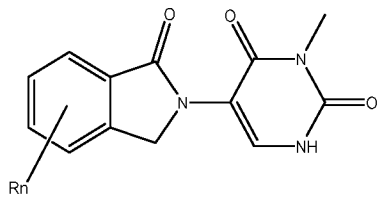
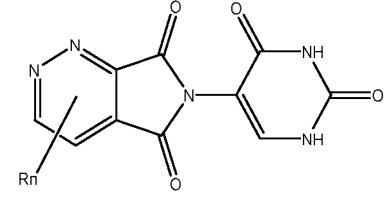
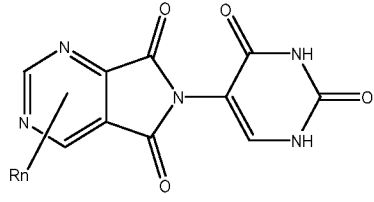
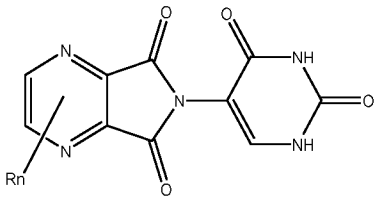
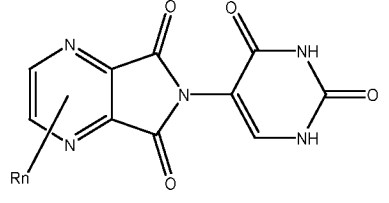
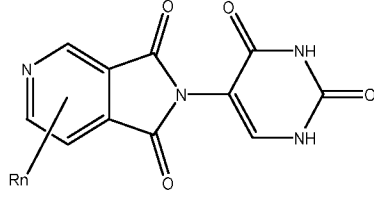
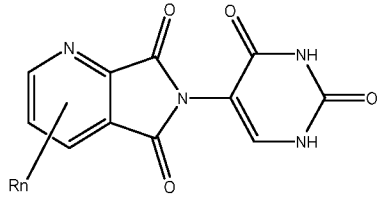
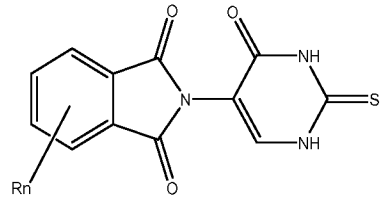
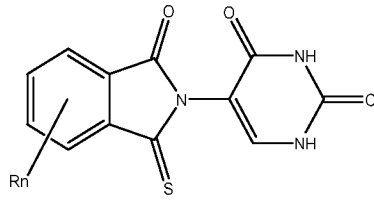
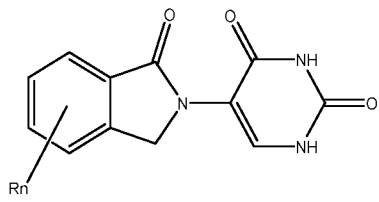
[0087] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A и R_n в формулах (a) — (g) могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ, ULM, CLM или CLM'.

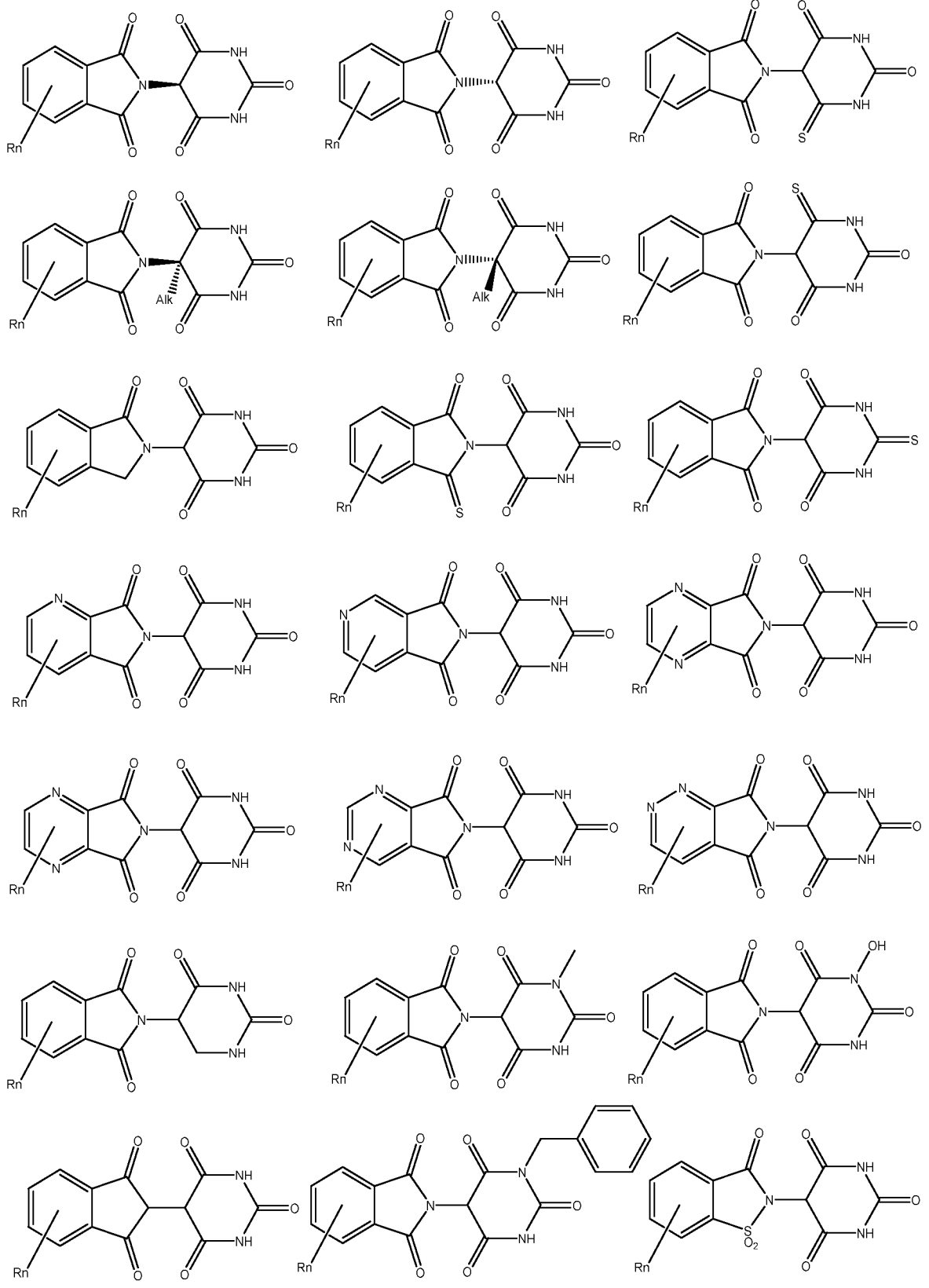
[0088] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, R_n содержит от 1 до 4 независимо выбранных функциональных групп или

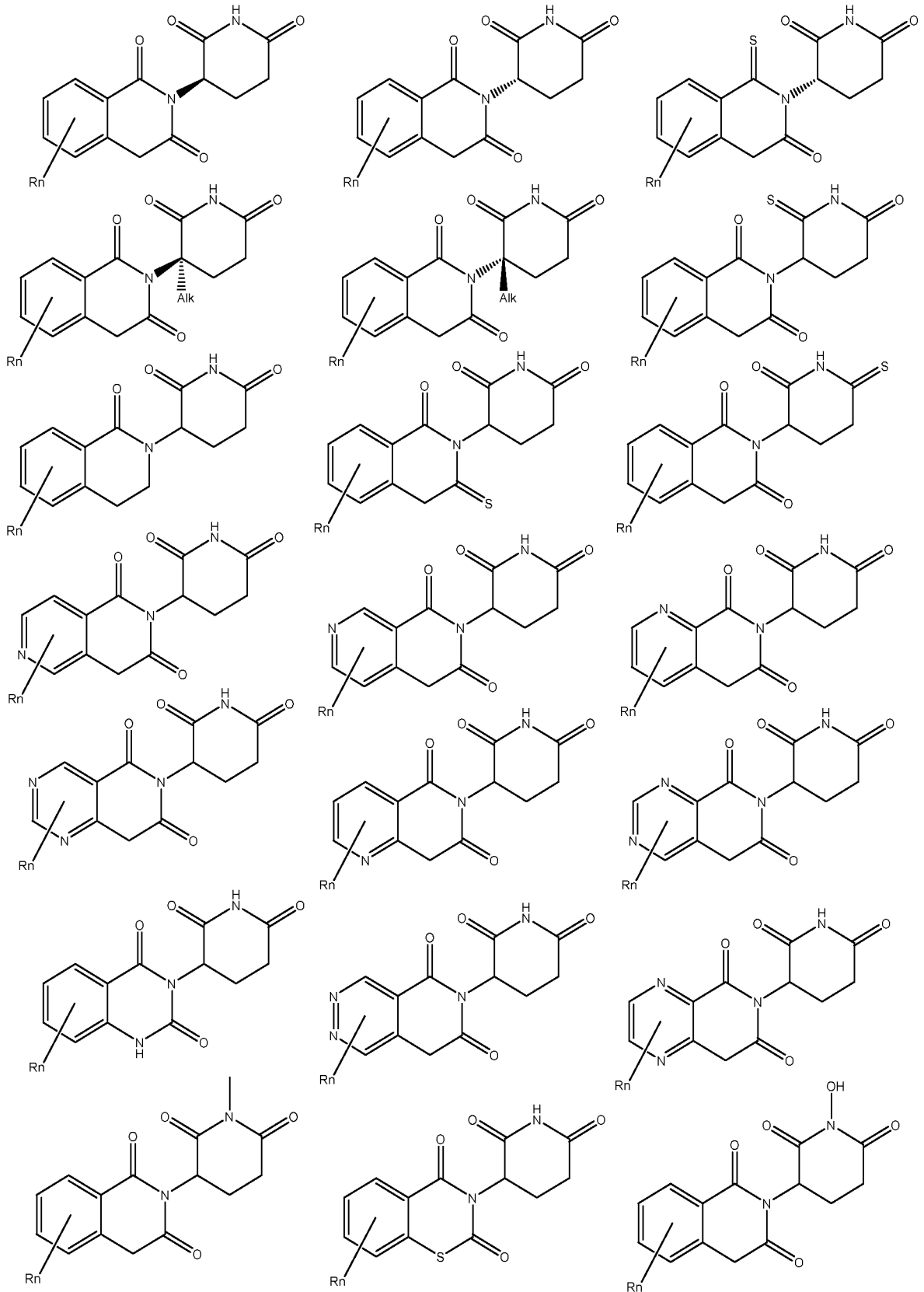
атомов, например, O, OH, N, C1-Сбалкил, C1-Сбалкокси, -алкиларил (например, – алкиларил, содержащий по меньшей мере один из C1-Сбалкила, C4-С7арила или их комбинации), арил (например, C5-С7арил), амин, амид или карбокси, при ариле или гетероариле CLM, и необязательно одно из них модифицировано с возможностью ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации.

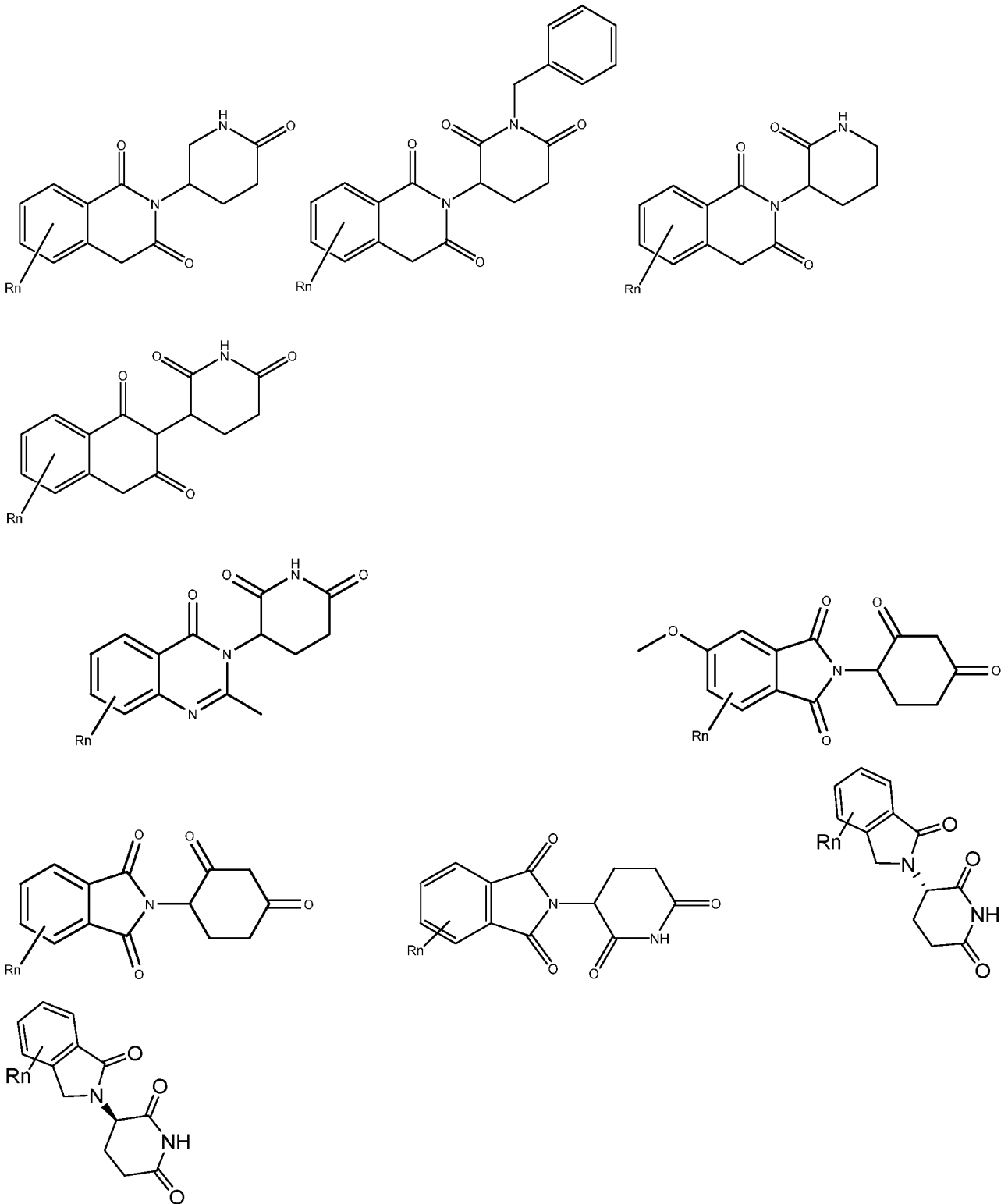
[0089] Более конкретно, неограничивающие примеры CLM включают показанные ниже CLM, а также «гибридные» молекулы, которые образуются из комбинации 1 или более различных признаков, показанных в молекулах ниже.

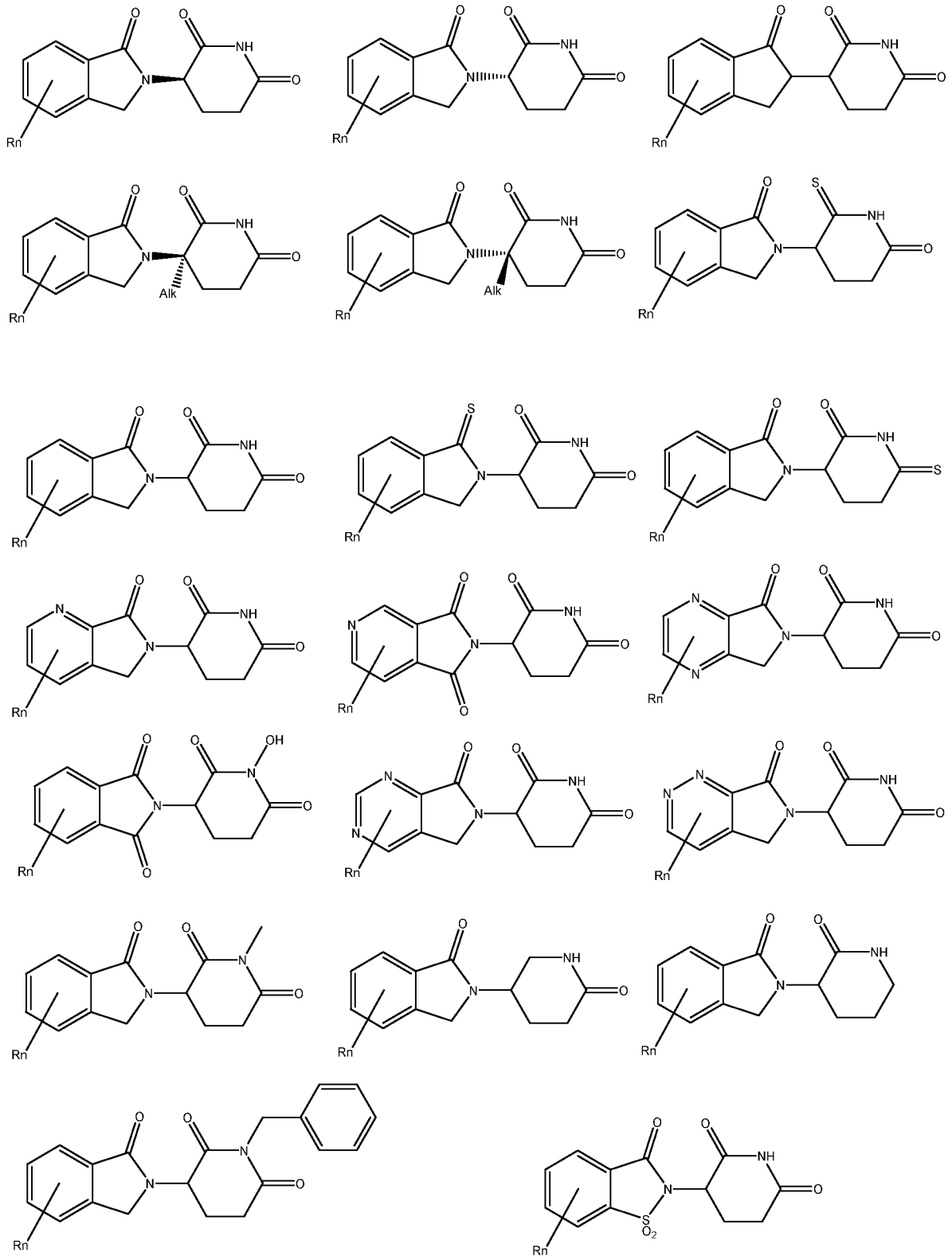


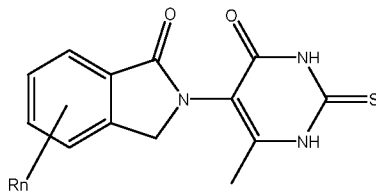
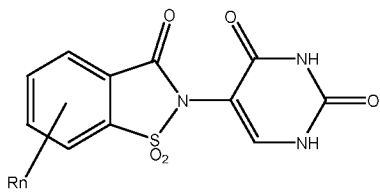
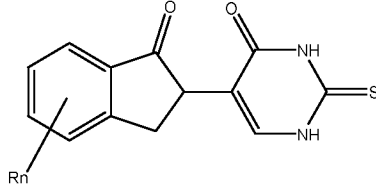
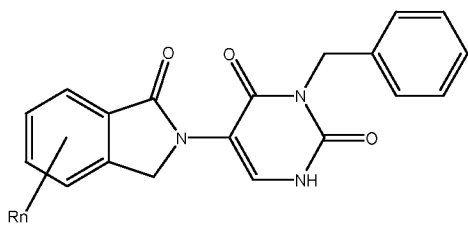
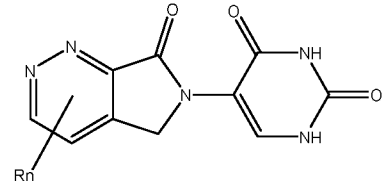
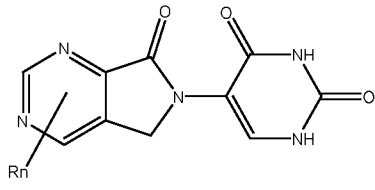
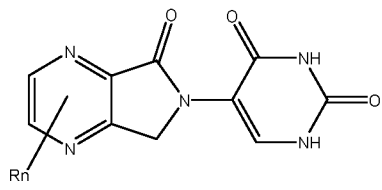
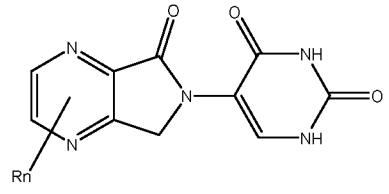
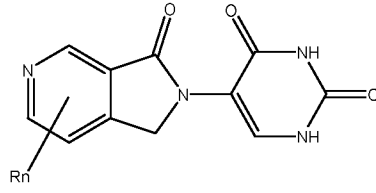
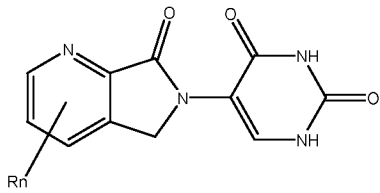
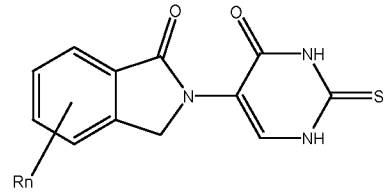
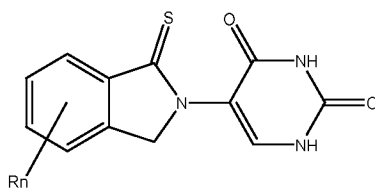
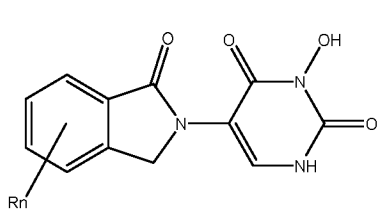


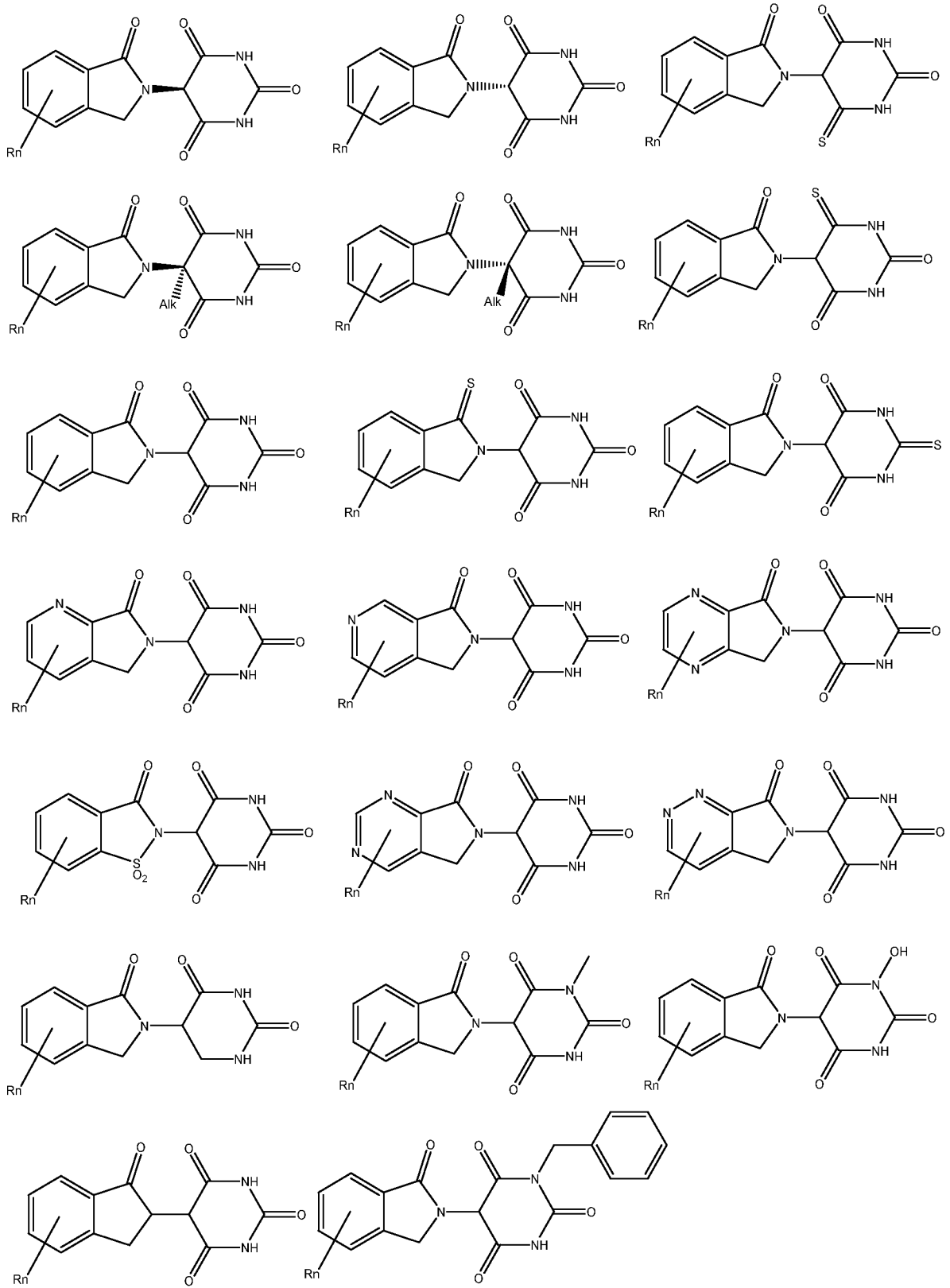


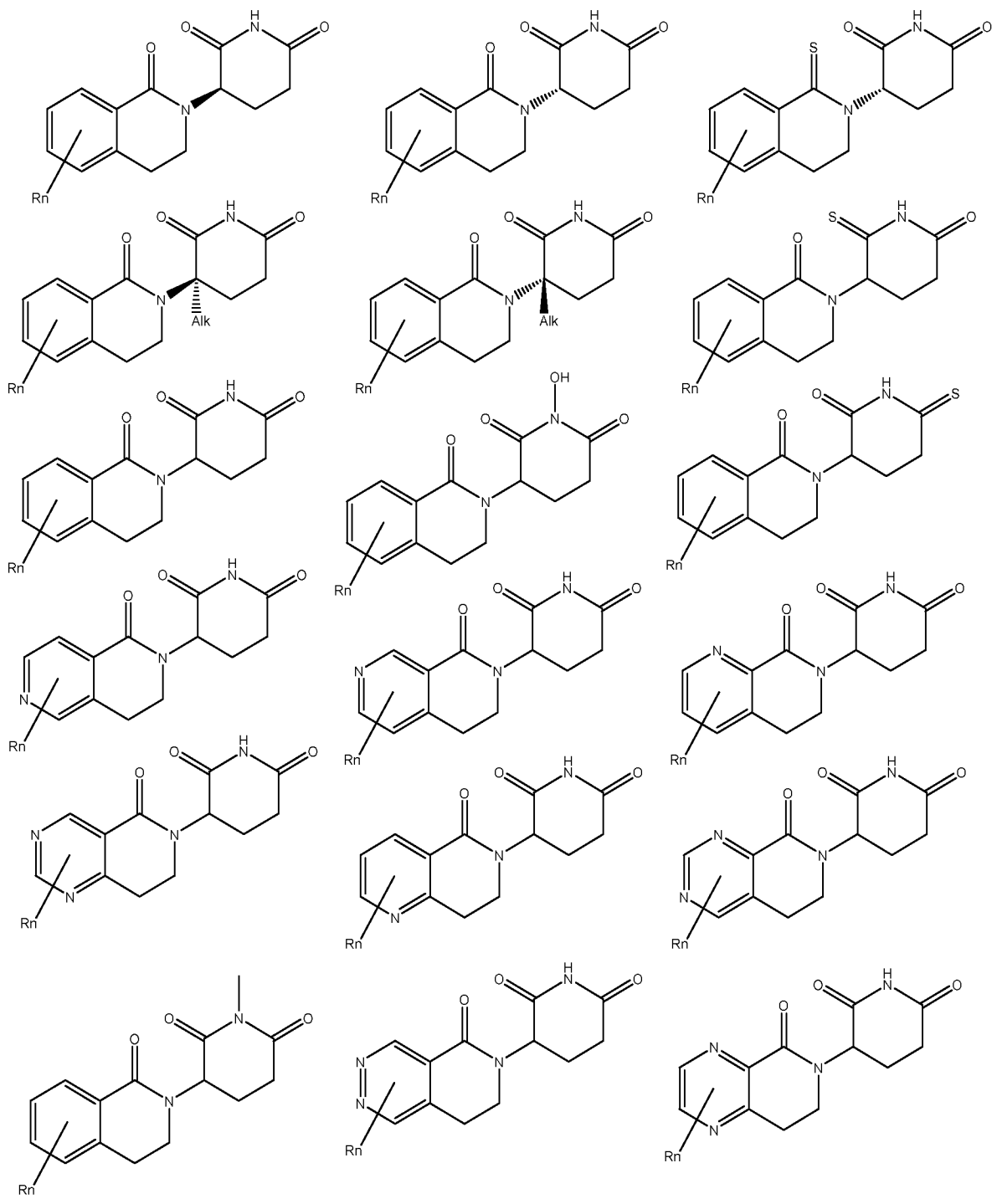


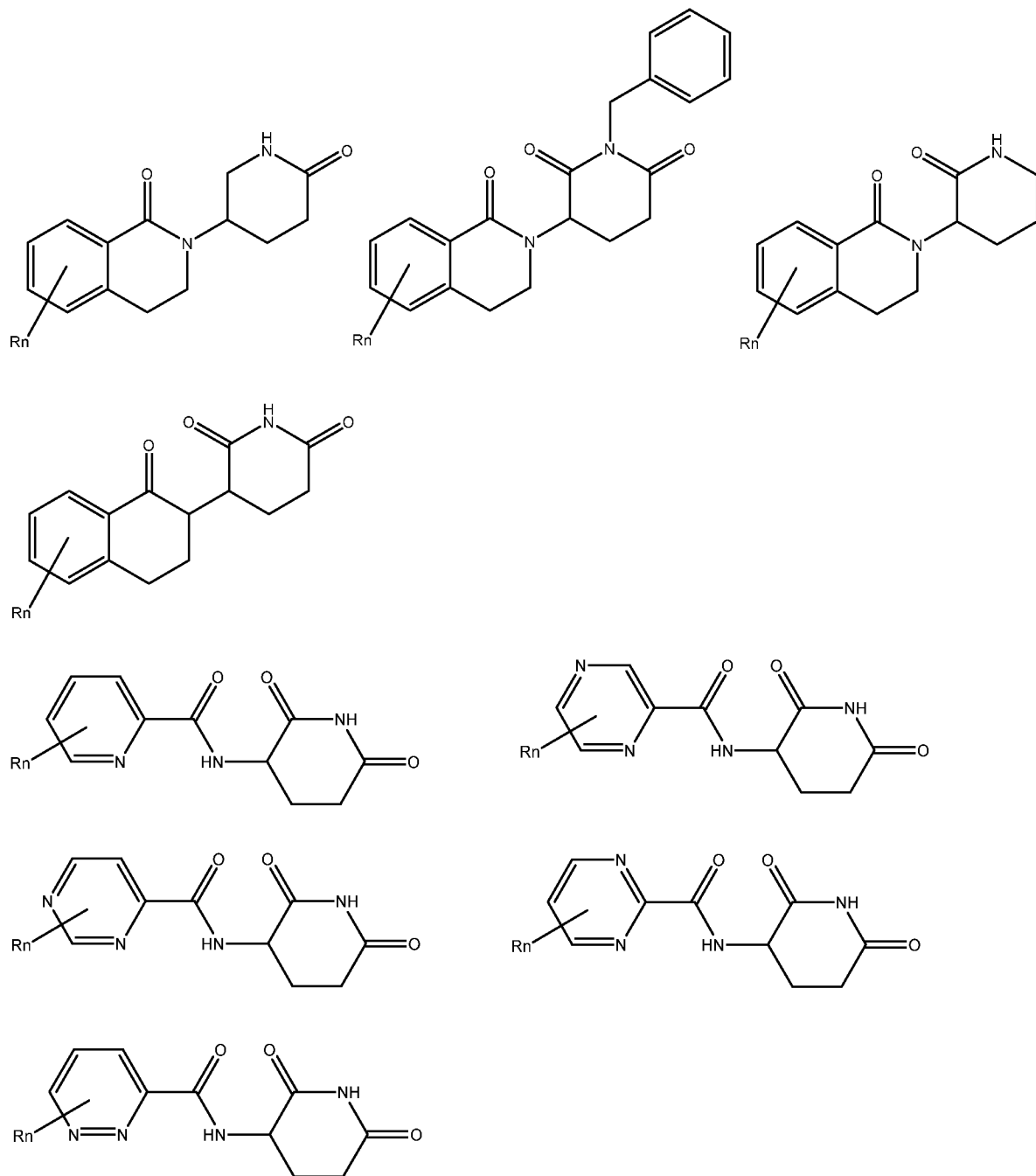




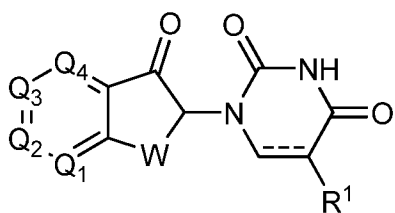




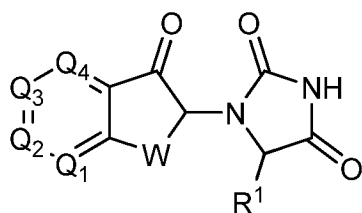




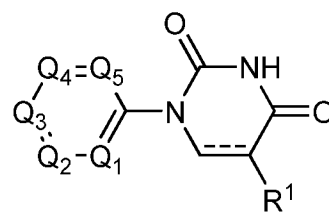
[0090] В любом из соединений, описанных в данном документе, CLM имеет химическую структуру, выбранную из группы:



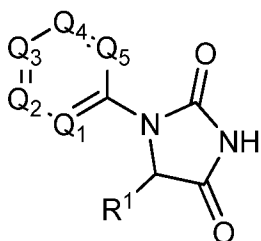
(h)



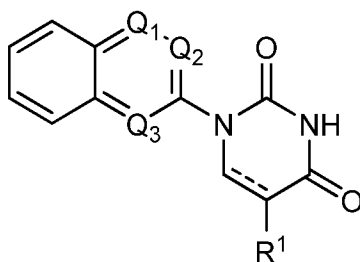
(i)



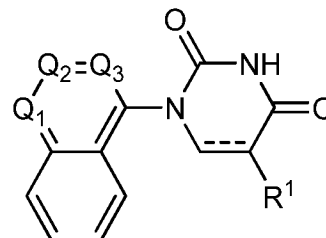
(j)



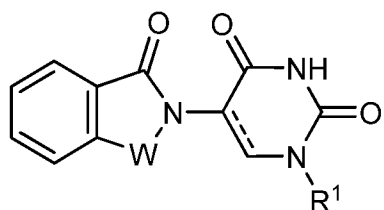
(k)



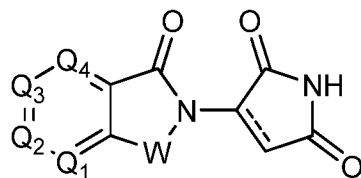
(l)



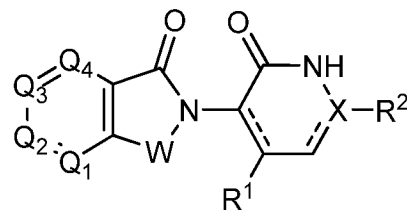
(m)



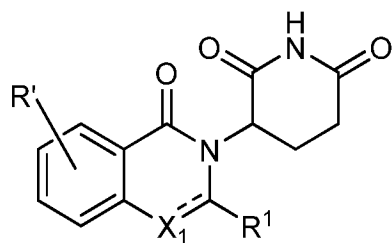
(n)



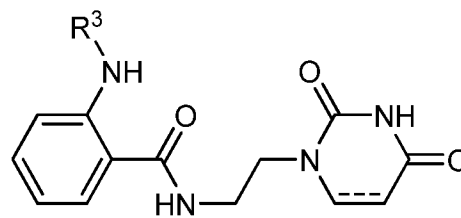
(o)



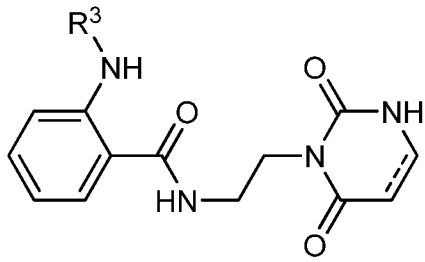
(p)



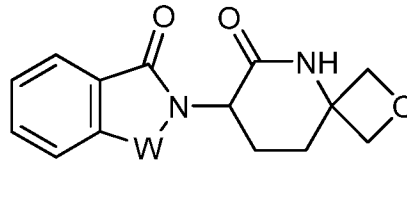
(q)



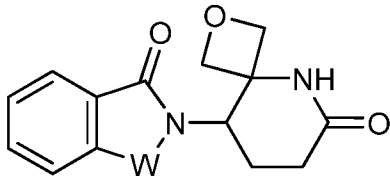
(r)



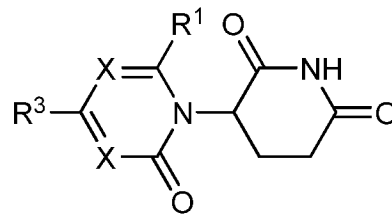
(s)



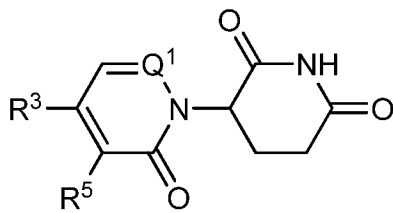
(t)



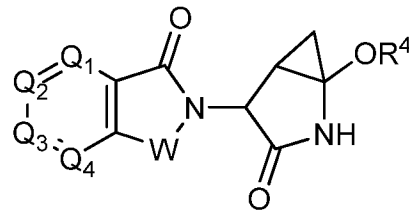
(u)



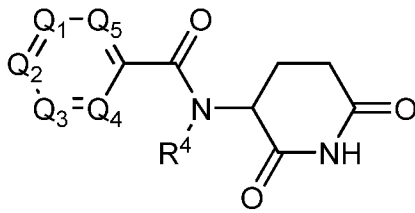
(v)



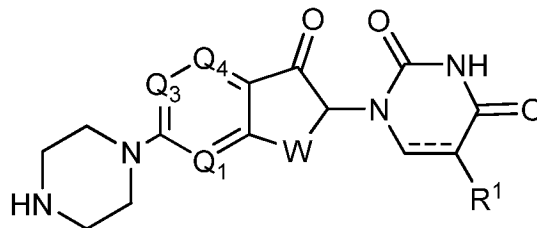
(w)



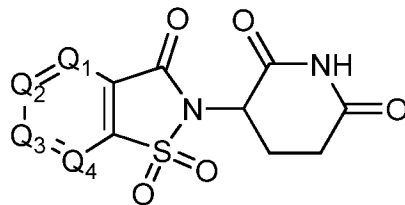
(x)



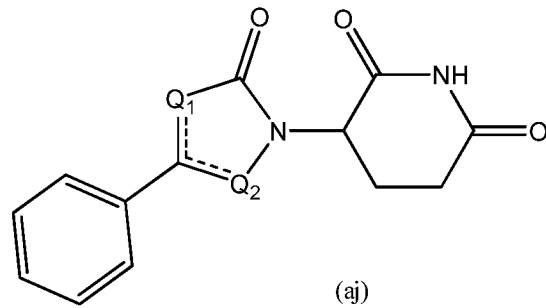
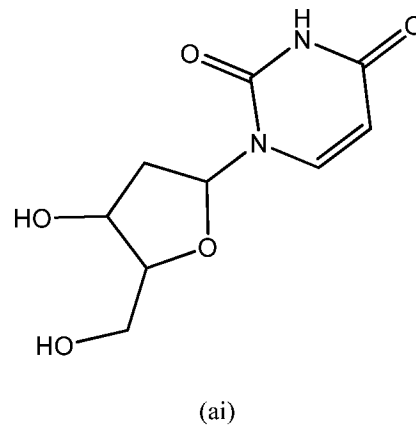
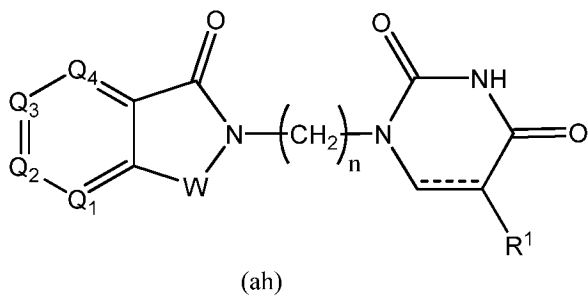
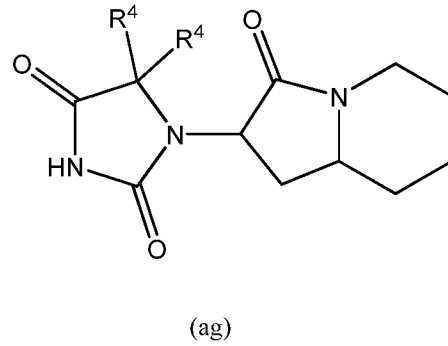
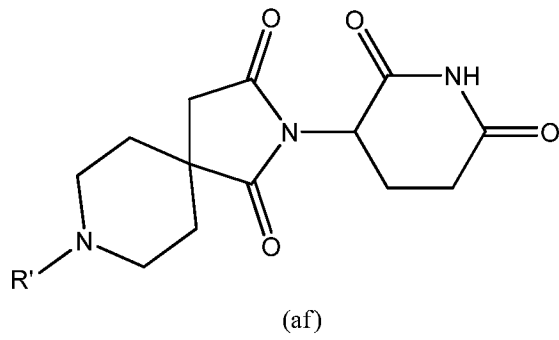
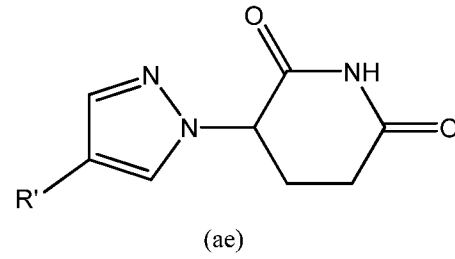
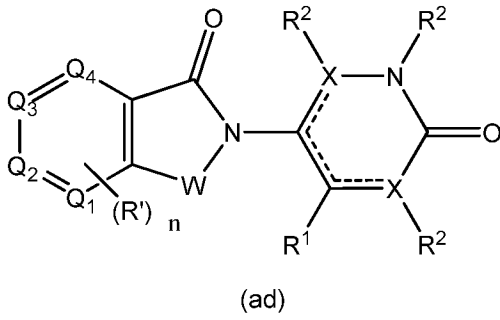
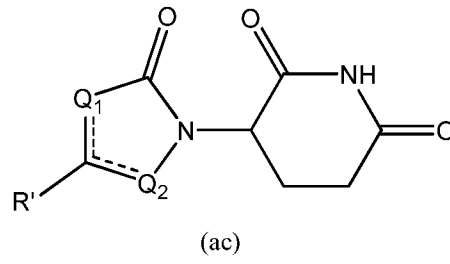
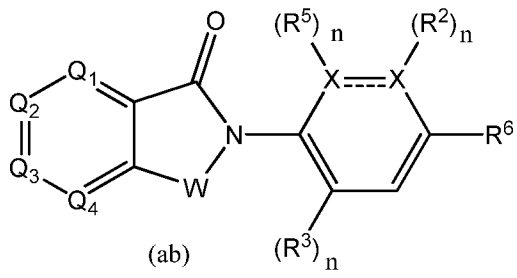
(y)

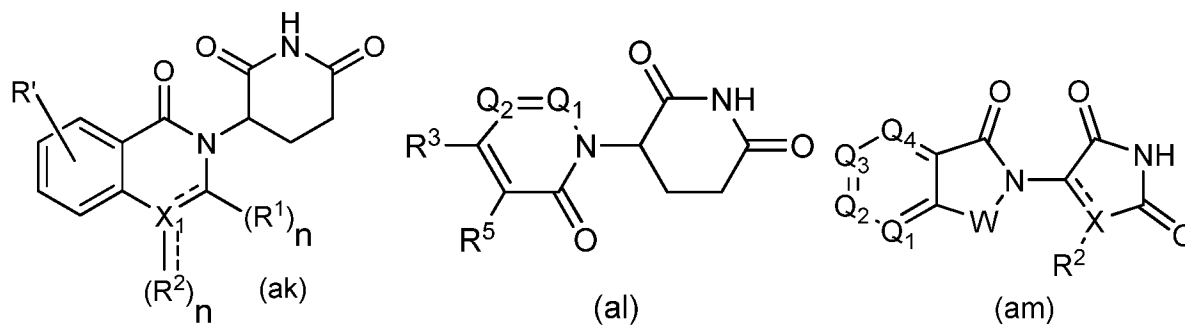


(z)



(aa)





где

W независимо выбран из CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила (например, CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH и N-алкила);

каждый из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ независимо представляет собой атом углерода C или N, замещенный группой, независимо выбранной из R⁷, N или N-оксида;

R¹ отсутствует или выбран из H, OH, CN, C1-C3алкила, C=O;

R² отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, OH, CN, C1-C3алкила, CHF₂, CF₃, CHO, C(=O)NH₂;

R³ выбран из H, алкила (например, C1-C6- или C1-C3алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C6- или C1-C3алкила), алкокси (например, C1-C6- или C1-C3алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C6- или C1-C3алкоксила), 3-5-членного циклоалкила или циклогетероалкила;

R⁴ выбран из H, алкила, замещенного алкила;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, галоген, C(=O)R⁷, CN, OH, CF₃;

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

X₁ представляет собой C=O, N, CH или CH₂;

R⁷ выбран из H, галогена, амина, алкила (например, C1-C3алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-C3алкила), алкокси (например, C1-C3алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-C3алкоксила), NR²R³, C(=O)OR², C(=O)R², необязательно замещенного фенила;

n равняется 0—4;

/// представляет собой одинарную или двойную связь; и

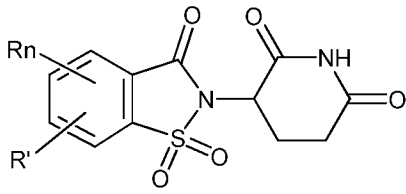
CLM ковалентно присоединен к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM (или CLM') или их комбинации.

[0091] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM или CLM' ковалентно связан с РТМ, химической линкерной группой (L), ULM, CLM, CLM' или их комбинацией с помощью R-группы (такой как R, R¹, R², R³, R⁴ или R'), W, X или Q-группы (такой как Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ или Q₅).

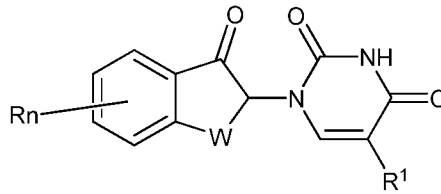
[0092] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, CLM или CLM' ковалентно связаны с РТМ, химической линкерной группой (L), ULM, CLM, CLM' или их комбинацией с помощью W, X, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅.

[0093] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W, X, R¹, R², R³, R⁴, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ, ULM, ULM', CLM или CLM'.

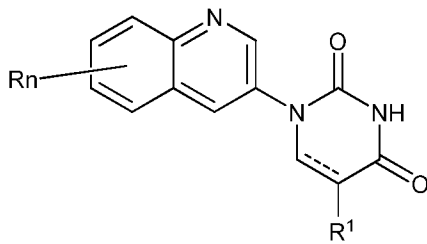
[0094] Более конкретно, неограничивающие примеры CLM включают показанные ниже CLM, а также «гибридные» молекулы или соединения, которые образуются в результате комбинирования 1 или более признаков следующих соединений:



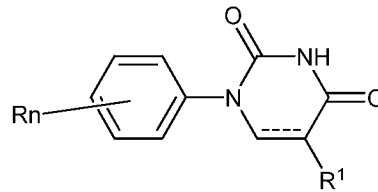
(an)



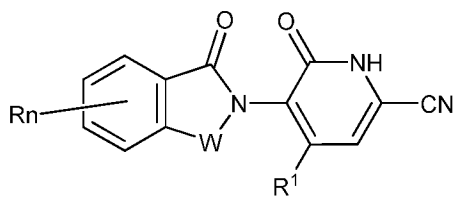
(ao)



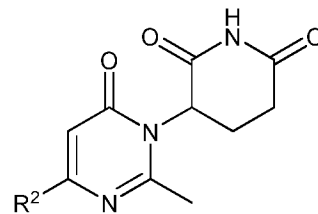
(ap)



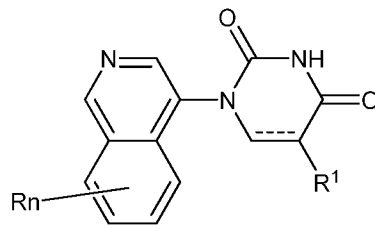
(aq)



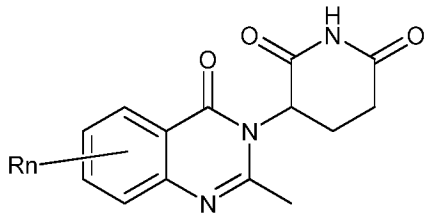
(ar)



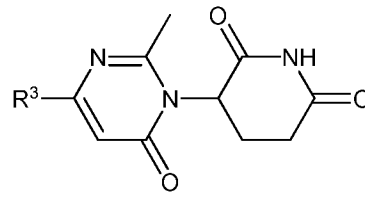
(as)



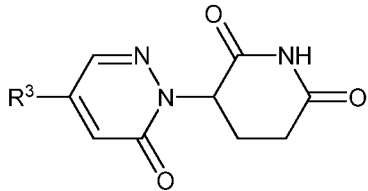
(at)



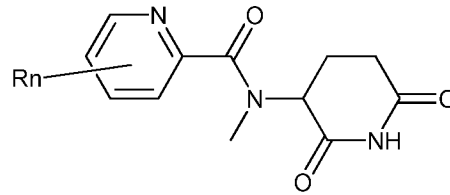
(au)



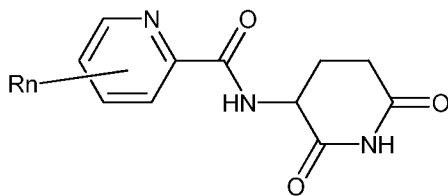
(av)



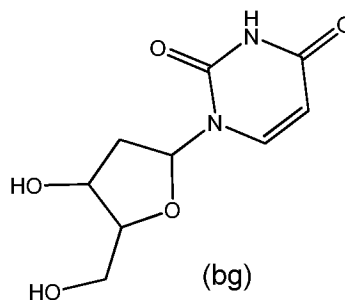
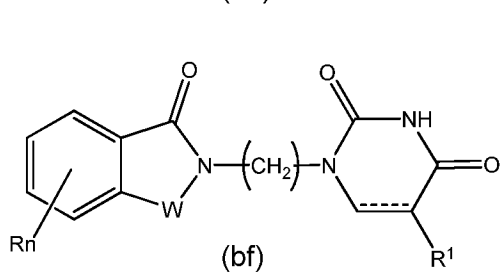
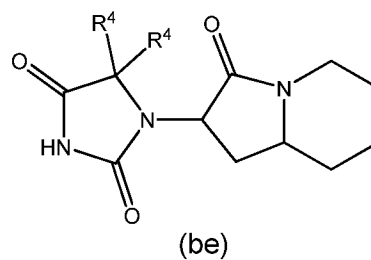
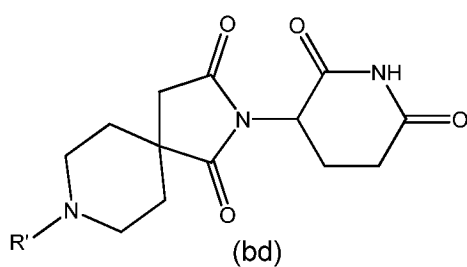
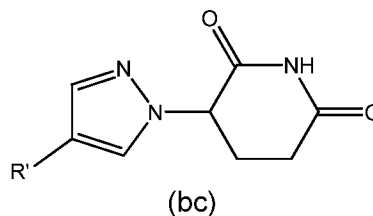
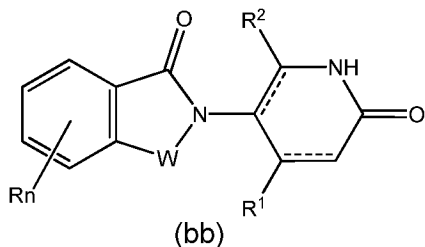
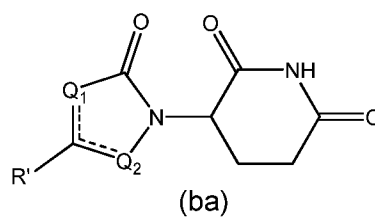
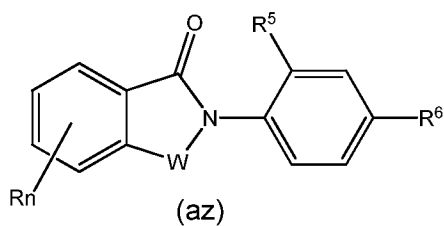
(aw)



(ax)



(ay)



где

W независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH и N-алкила;

R¹ отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, CH, CN, C1-C3алкила;

R² представляет собой H или C1-C3алкил;

R³ выбран из H, алкила, замещенного алкила, алкокси, замещенного алкокси;

R⁴ представляет собой метил или этил;

R⁵ представляет собой H или галоген;

R⁶ представляет собой H или галоген;

R в CLM представляет собой H;

R' представляет собой H или точку присоединения PTM, PTM', химической линкерной группы (L), ULM, CLM, CLM',

каждый из Q₁ и Q₂ независимо представляет собой C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H или C1-С3алкила;

\equiv представляет собой одинарную или двойную связь; и

R_n предусматривает функциональную группу или атом.

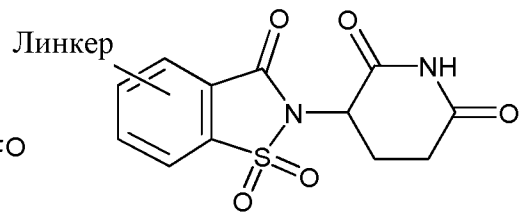
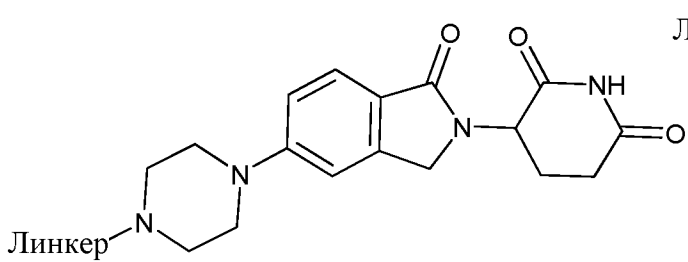
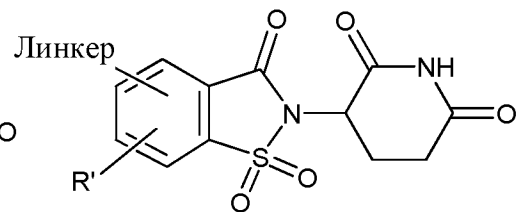
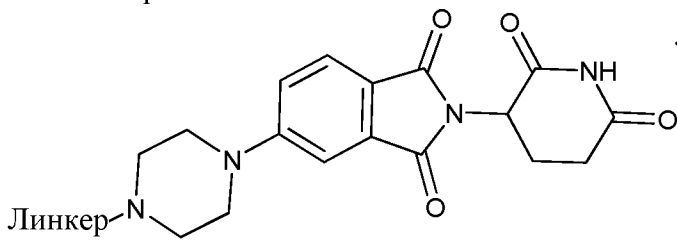
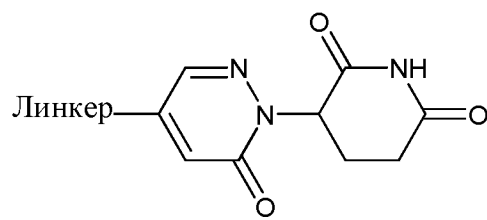
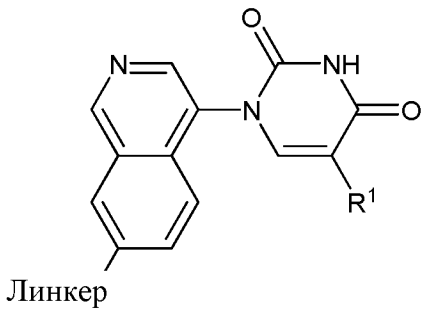
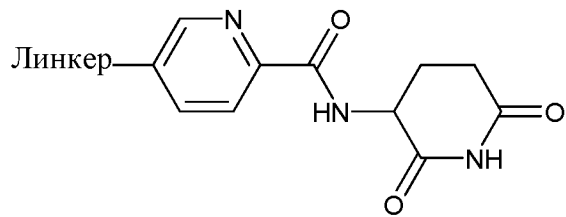
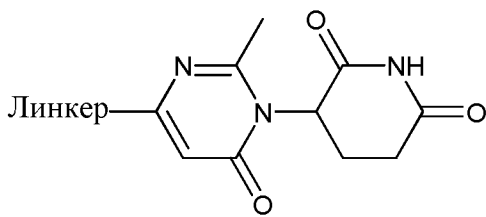
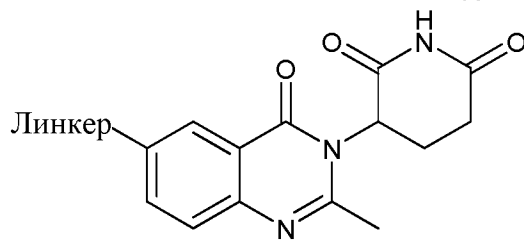
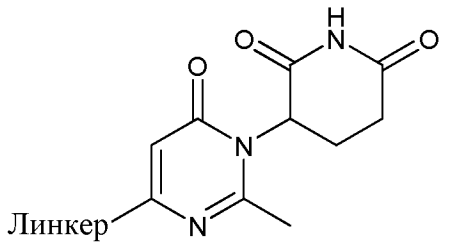
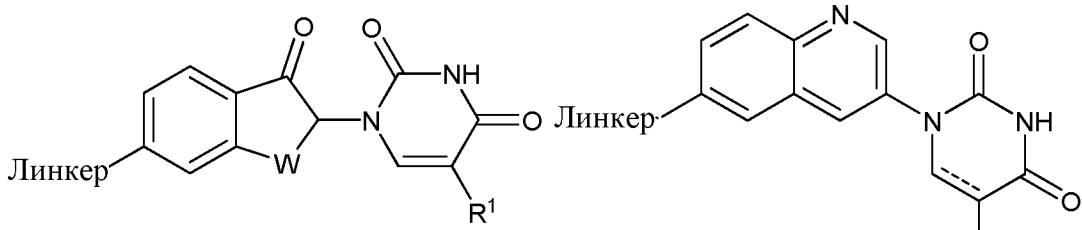
[0095] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W, R¹, R², Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и R_n могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

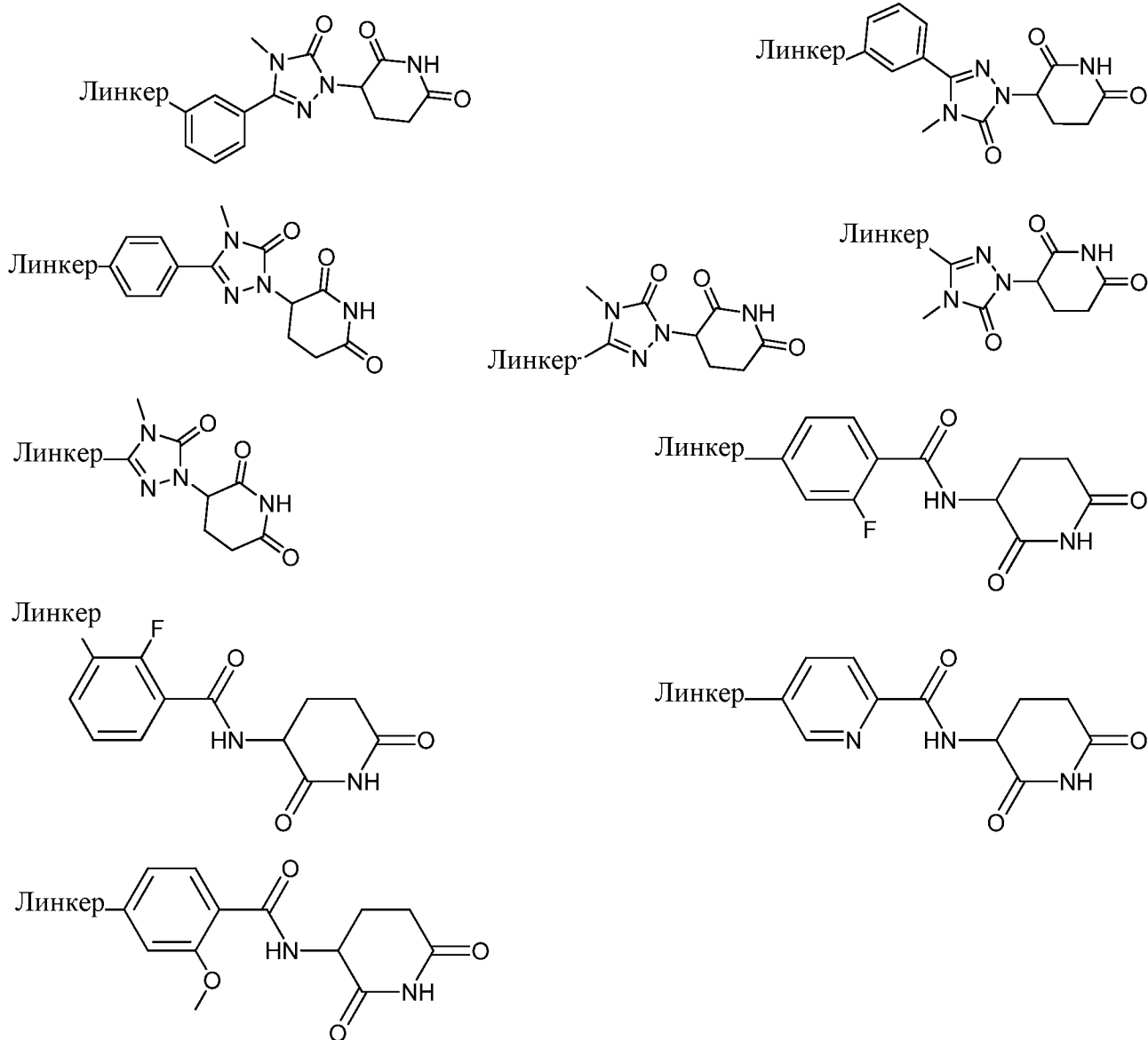
[0096] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, R¹, R², Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и R_n могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

[0097] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и R_n могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM, ULM', CLM или CLM'.

[0098] 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.

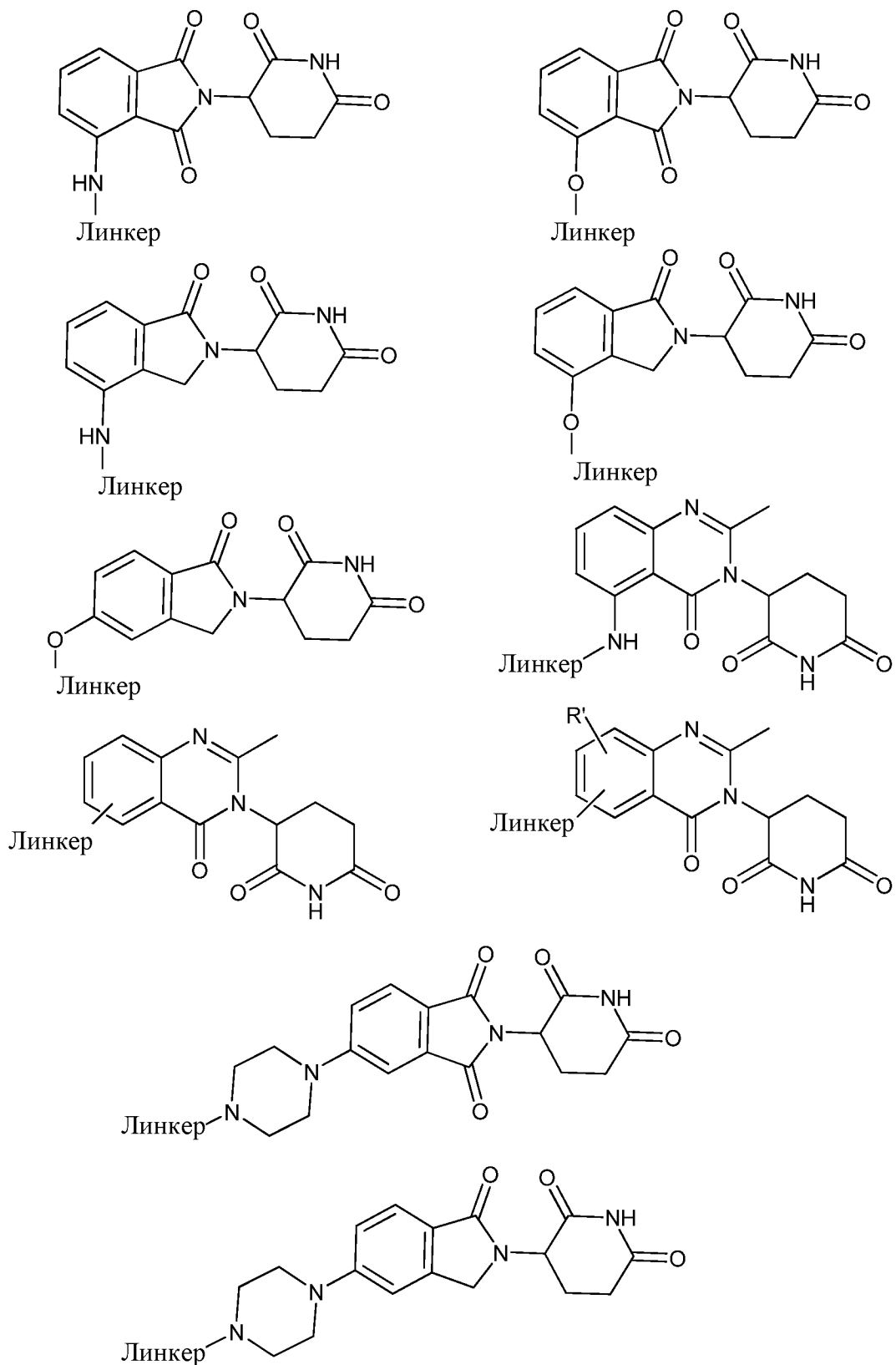
[0099] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, CLM выбран из:





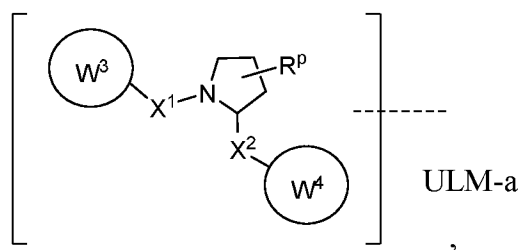
где R' представляет собой галоген, и R¹ является таким, как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе.

[00100] В определенных случаях «CLM» может представлять собой имида, которые связываются с цереблном E3-лигазного комплекса. Эти имида и точка присоединения линкера могут быть представлены без ограничения следующими структурами:



[00101] Иллюстративные VLM

[00102] В определенных вариантах осуществления соединений, описанных в данном документе, ULM представляет собой VLM и имеет химическую структуру, выбранную из группы ULM-а:



где:

пунктирная линия указывает на присоединение по меньшей мере одного РТМ, другого ULM, или VLM, или CLM (т.е. ULM', или VLM', или CLM'), или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один из РТМ, ULM', или VLM', или CLM' с другим концом линкера;

каждый из X^1 , X^2 в формуле ULM-a независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO и SO_2 ;

каждый из R^{Y3} , R^{Y4} в формуле ULM-a независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 или более атомами галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкоксила (например, необязательно замещенного 0—3 группами R^P);

R^P в формуле ULM-a представляет собой 0, 1, 2 или 3 группы, при этом каждая независимо выбрана из группы, состоящей из H, галогена, -OH, C_{1-3} алкила, C=O;

W^3 в формуле ULM-a выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного T, необязательно замещенного $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$, необязательно замещенного $-T-N(R^{1a}R^{1b})$, необязательно замещенного -T-арила, необязательно замещенного -T-гетероарила, необязательно замещенного T-бигетероарила, необязательно замещенного -T-гетероциклила, необязательно замещенного -T-бигетероциклила, необязательно замещенного -NR¹-T-арила, необязательно замещенного -NR¹-T-гетероарила или необязательно замещенного -NR¹-T-гетероциклила;

X^3 в формуле ULM-a представляет собой C=O, R^1 , R^{1a} , R^{1b} ;

каждый из R^1 , R^{1a} , R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из H, линейной или разветвленной C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1 или более атомами галогена или группами -OH, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ и $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

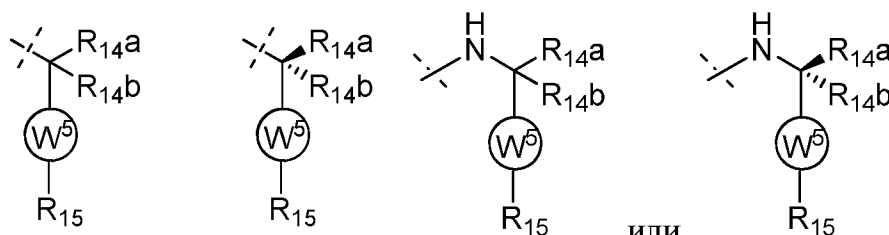
T в формуле ULM-a выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, группы $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-C_1-C_6$ алкила, который является обязательно замещенным, линейным, разветвленным, или $-(CH_2)_n-O$ -гетероциклила, который является обязательно замещенным, где каждая из метиленовых групп обязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, обязательно замещенного алкокси, линейной или разветвленной C_1-C_6 алкильной группы, обязательно замещенной 1 или более атомами галогена, $C(O)NR^1R^{1a}$ или NR^1R^{1a} , или R^1 и R^{1a} соединены с образованием обязательно замещенного гетероциклила, или групп $-OH$, или обязательно замещенной боковой цепи аминокислоты;

W^4 в формуле ULM-a представляет собой обязательно замещенный $-NR^1-T$ -арил, где арильная группа может быть обязательно замещена обязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом или обязательно замещенным арилом, обязательно замещенную $-NR^1-T$ -гетероарильную группу с обязательно замещенным арилом или обязательно замещенным гетероарилом, или обязательно замещенный $-NR^1-T$ -гетероциклил, где $-NR^1$ ковалентно связан с X^2 , и R^1 представляет собой H или CH_3 , предпочтительно H; и

n равняется 0—6, часто 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 0 или 1.

[00103] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, T выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, группы $-(CH_2)_n-$, где каждая из метиленовых групп обязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, обязательно замещенного алкокси, линейной или разветвленной C_1-C_6 алкильной группы, обязательно замещенной 1 или более атомами галогена, $C(O)NR^1R^{1a}$ или NR^1R^{1a} , или R^1 и R^{1a} соединены с образованием обязательно замещенного гетероциклила, или групп $-OH$, или обязательно замещенной боковой цепи аминокислоты; и n равняется 0—6, часто 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 0 или 1.

[00104] В некоторых вариантах осуществления W^4 в формуле ULM-a



представляет собой

, где: W^5 является необязательно замещенным (например, W^5 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил или необязательно замещенный 5—10-членный гетероарил) (например, W^5 необязательно замещен одним или несколькими [например, 1, 2, 3, 4 или 5] из атомов галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, гидрокси или необязательно замещенного галогеналкокси), и каждый из R_{14a} , R_{14b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогеналкила (например, фторалкила), необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксилалкила, необязательно замещенного алкиламина, необязательно замещенного гетероалкила, необязательно замещенного алкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного алкоксигетероциклоалкила, COR_{26} , $CONR_{27a}R_{27b}$, $NHCOR_{26}$ или $NHCH_3COR_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—5-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклил, где спирогетероциклил не является эпоксидом или азиридином.

[00105] В любом из вариантов осуществления W^5 в формуле ULM-a выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного нафтила или необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила (например, W^5 необязательно замещен одним или более [например, 1, 2, 3, 4 или 5] из атомов галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, гидрокси или необязательно замещенного галогеналкокси).

R_{15} в формуле ULM-a выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $NR_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила,

необязательно замещенного галогеналкокси; необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного циклогетероалкила.

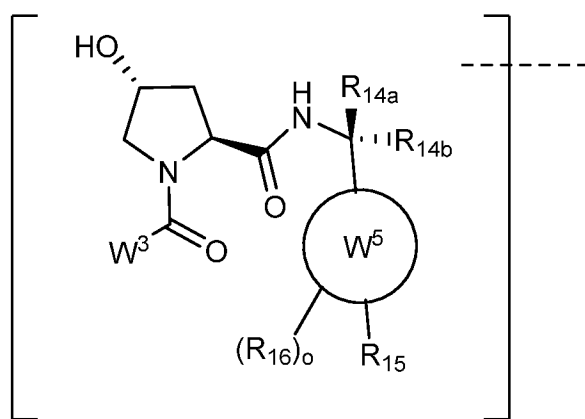
[00106] В дополнительных вариантах осуществления заместители W^4 для применения в настоящем изобретении также включают конкретно (и без ограничения конкретным раскрытым соединением) заместители W^4 , которые обнаружены в определенных соединениях, раскрытых в данном документе. Каждый из этих заместителей W^4 можно применять совместно с любым количеством заместителей W^3 , которые также раскрыты в данном документе.

[00107] В определенных дополнительных вариантах осуществления ULM-а необязательно замещен 0—3 группами R^P в пирролидиновом фрагменте. Каждый R^P независимо представляет собой H, галоген, -OH, C1-Залкил, C=O.

[00108] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, W^3 , W^4 в формуле ULM-а могут быть независимо ковалентно связаны с линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM;

и где пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного PTM, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один PTM, или ULM' , или оба из них с ULM.

[00109] В определенных вариантах осуществления ULM представляет собой VHL и представлен структурой:



ULM-b

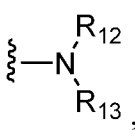
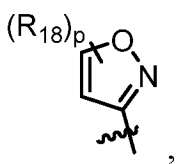
где

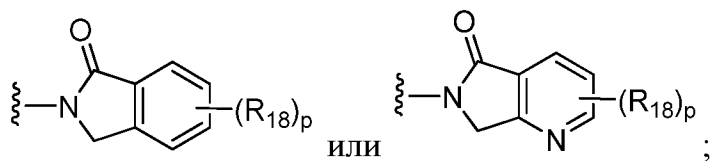
W^3 в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из обязательно

замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила или  ;

R_9 и R_{10} в формуле ULM-b независимо представляют собой водород, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный гидроксилалкил, обязательно замещенный гетероарил или галогеналкил, или R_9 , R_{10} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный циклоалкил;

R_{11} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного гетероциклила, обязательно замещенного алкокси, обязательно

замещенного гетероарила, обязательно замещенного арила, , ,



R_{12} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из H или обязательно замещенного алкила;

R_{13} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из H, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного алкилкарбонила, обязательно замещенного (циклоалкил)алкилкарбонила, обязательно замещенного аралкилкарбонила, обязательно замещенного арилкарбонила, обязательно замещенного (гетероциклил)карбонила или обязательно замещенного аралкила;

каждый из R_{14a} , R_{14b} в формуле ULM-b независимо выбран из группы, состоящей из H, галогеналкила (например, фторалкила), обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного алкокси, аминометила, алкиламинометила, алкоксиметила, обязательно замещенного гидроксилалкила, обязательно замещенного алкиламина, обязательно замещенного гетероалкила, обязательно замещенного алкилгетероциклоалкила, обязательно замещенного алкоксигетероциклоалкила, $CONR_{27a}R_{27b}$, CH_2NHCOR_{26} или $(CH_2)N(CH_3)COR_{26}$; и

другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—6-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклил, где спирогетероциклил не является эпоксидом или азиридином;

W^5 в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила (например, W^5 является необязательно замещенным одним или несколькими [например, 1, 2, 3, 4 или 5] из атомов галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, гидроксидом или необязательно замещенного галогеналкокси),

R_{15} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $NR_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного циклогетероалкила;

каждый R_{16} в формуле ULM-b независимо выбран из группы, состоящей из CN, галогена, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, гидроксидом или необязательно замещенного галогеналкокси;

о в формуле ULM-b равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

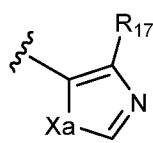
R_{18} в формуле ULM-b независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного алкокси, циано, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, галогеналкокси или линкера; и

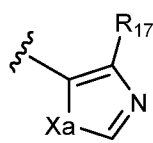
р в формуле ULM-b равняется 0, 1, 2, 3 или 4, и где пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного РТМ, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один РТМ, или ULM', или оба из них с ULM.

[00110] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{15} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $NR_{27a}R_{27b}$, OR_{27a} , $CONR_{27a}R_{27b}$, $NR_{27a}COR_{27b}$, $SO_2NR_{27a}R_{27b}$, NR_{27a}

SO₂R_{27b}, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного гетероциклила, где каждый R₂₆ независимо выбран из H, необязательно замещенного алкила или NR_{27a}R_{27b}; и каждый из R_{27a} и R_{27b} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, или R_{27a} и R_{27b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4—6-членный гетероцикл.

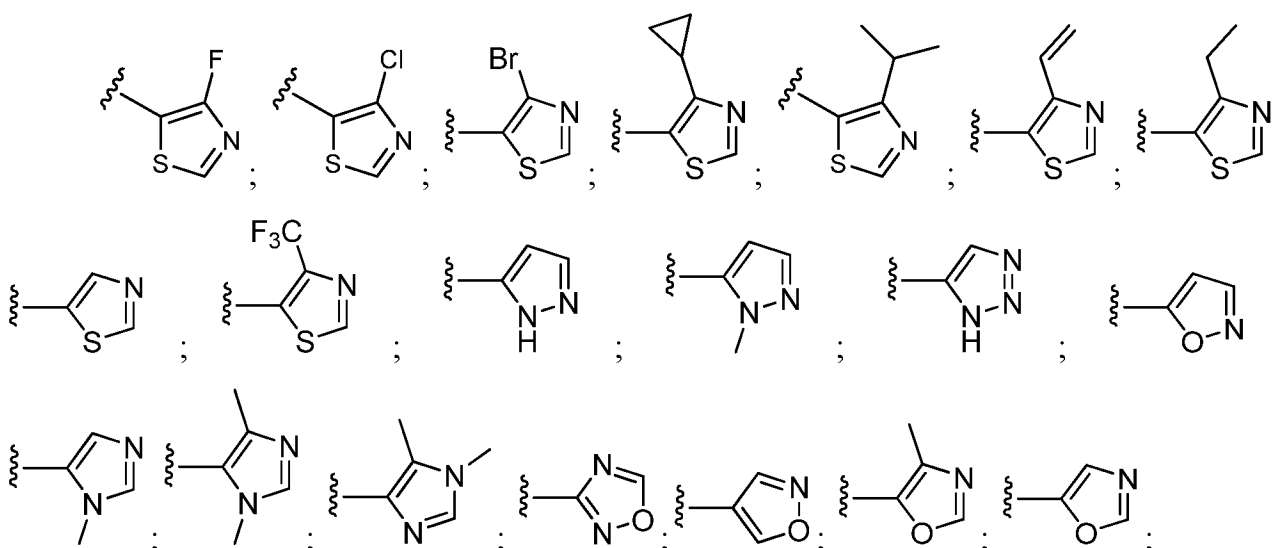
[00111] В определенных вариантах осуществления R₁₅ в формуле ULM-b

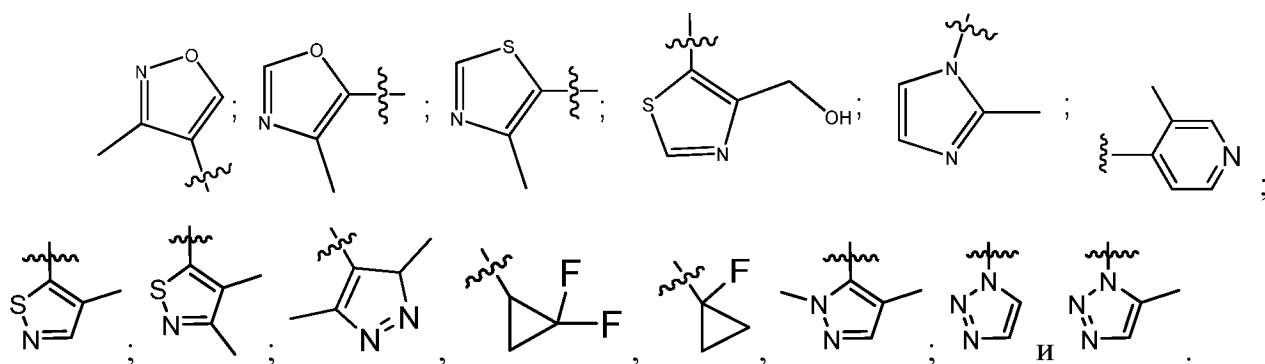


представляет собой , где R₁₇ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₃₋₆-циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₁₋₆-галогеналкил; и Xa представляет собой S или O.

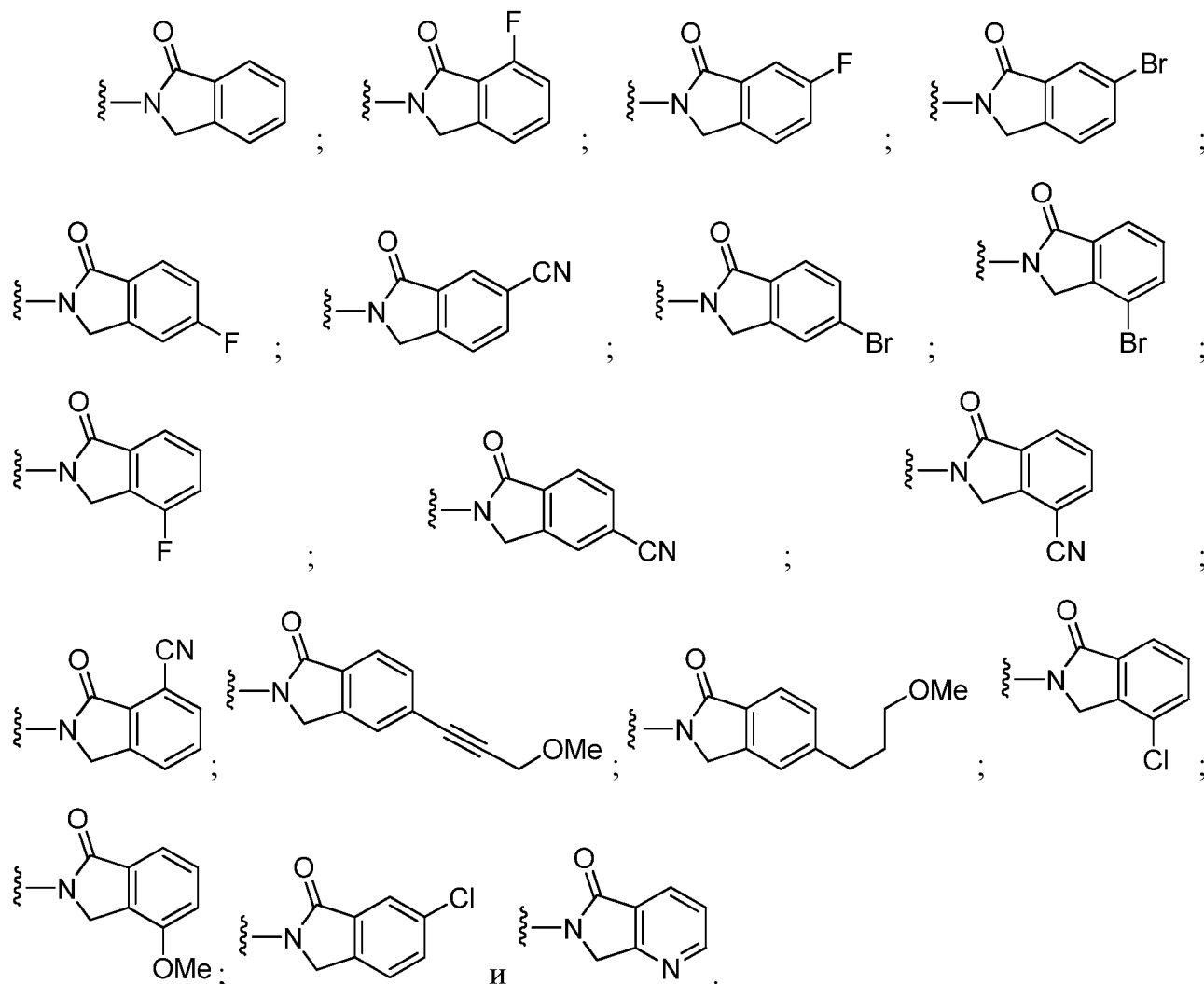
[00112] В определенных вариантах осуществления R₁₇ в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила и циклопропила.

[00113] В определенных дополнительных вариантах осуществления R₁₅ в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из





[00114] В определенных вариантах осуществления R_{11} в формуле ULM-b выбран из группы, состоящей из



[00115] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_{14a} , R_{14b} в формуле ULM-b независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксилалкила, необязательно

замещенного алкиламина, необязательно замещенного гетероалкила, необязательно замещенного алкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного алкоксигетероциклоалкила, $\text{CH}_2\text{OR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NHR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{R}_{30}$, $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{26}$ или $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{COR}_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—6-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклил, где спирогетероциклил не является эпоксидом или азиридином, причем указанный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил сам по себе необязательно замещен алкилом, галогеналкилом или $-\text{COR}_{33}$, где R_{33} представляет собой алкил или галогеналкил,

где R_{30} выбран из H, алкила, алкинилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкилалкила, арилалкила или гетероарилалкила, которые дополнительно необязательно замещены; R_{26} и R_{27} описаны выше.

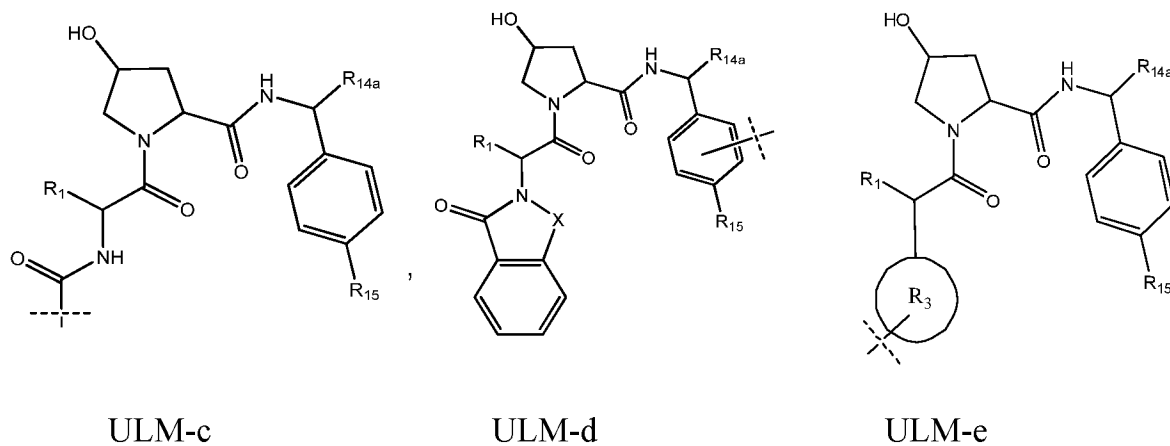
[00116] В определенных вариантах осуществления R_{15} в формуле ULM-b выбран из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, OR_{27a} , $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{NR}_{27a}\text{COR}_{27b}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{NR}_{27a}\text{SO}_2\text{R}_{27b}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила (например, необязательно замещенного фторалкила), необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного гетероциклила, где необязательное замещение указанного арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила предусматривает $\text{CH}_2\text{OR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NHR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{R}_{30}$, $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{26}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{COR}_{26}$ или $\frac{\xi}{\zeta} \equiv \text{R}_{14a}$, где R_{26} , R_{27} , R_{30} и R_{14a} являются такими, как описано выше.

[00117] В определенных вариантах осуществления каждый из R_{14a} , R_{14b} в формуле ULM-b независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкила, $\text{CH}_2\text{OR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NHR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{R}_{30}$, $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{26}$ или $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{COR}_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—6-членный спироциклоалкил или спирогетероциклил, где спирогетероциклил не является

эпоксидом или азиридином, причем указанный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил сам по себе необязательно замещен алкилом, галогеналкилом или $-\text{COR}_{33}$, где R_{33} представляет собой алкил или галогеналкил, где R_{30} выбран из H, алкила, алкинилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкилалкила, арилалкил или гетероарилалкила, которые дополнительно необязательно замещены;

R_{15} в формуле ULM-b выбран из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, OR_{27a} , $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{NR}_{27a}\text{COR}_{27b}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{NR}_{27a}\text{SO}_2\text{R}_{27b}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного гетероциклила, где необязательное замещение указанного арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила предусматривает $\text{CH}_2\text{OR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NHR}_{30}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{R}_{30}$, $\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{26}$, $\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{COR}_{26}$ или $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_{14a}$, где R_{26} , R_{27} , R_{30} и R_{14a} являются такими, как описано выше.

[00118] В определенных вариантах осуществления ULM имеет химическую структуру, выбранную из группы, состоящей из



где

R_1 в формулах ULM-c, ULM-d и ULM-e представляет собой H, этил, изопропил, трет-бутил, втор-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гидроксилалкил, необязательно замещенный гетероарил или галогеналкил;

R_{14a} в формулах ULM-c, ULM-d и ULM-e представляет собой H, галогеналкил, необязательно замещенный алкил, метил, фторметил, гидроксиметил, этил, изопропил или циклопропил;

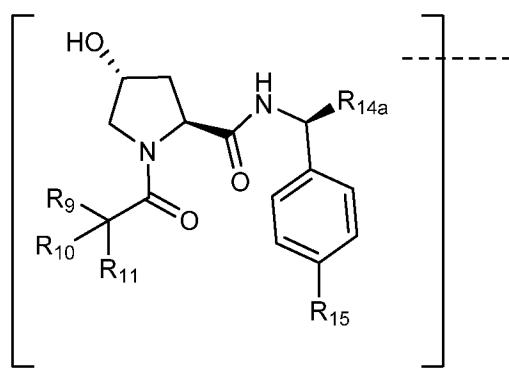
R₁₅ в формулах ULM-c, ULM-d и ULM-e выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO₂, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила; необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного циклогетероалкила;

X в формулах ULM-c, ULM-d и ULM-e представляет собой C, CH₂ или C=O;

R₃ в формулах ULM-c, ULM-d и ULM-e отсутствует или представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил; и

пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного PTM, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один PTM, или ULM', или оба из них, с ULM.

[00119] В определенных вариантах осуществления ULM включает группу в соответствии с химической структурой:

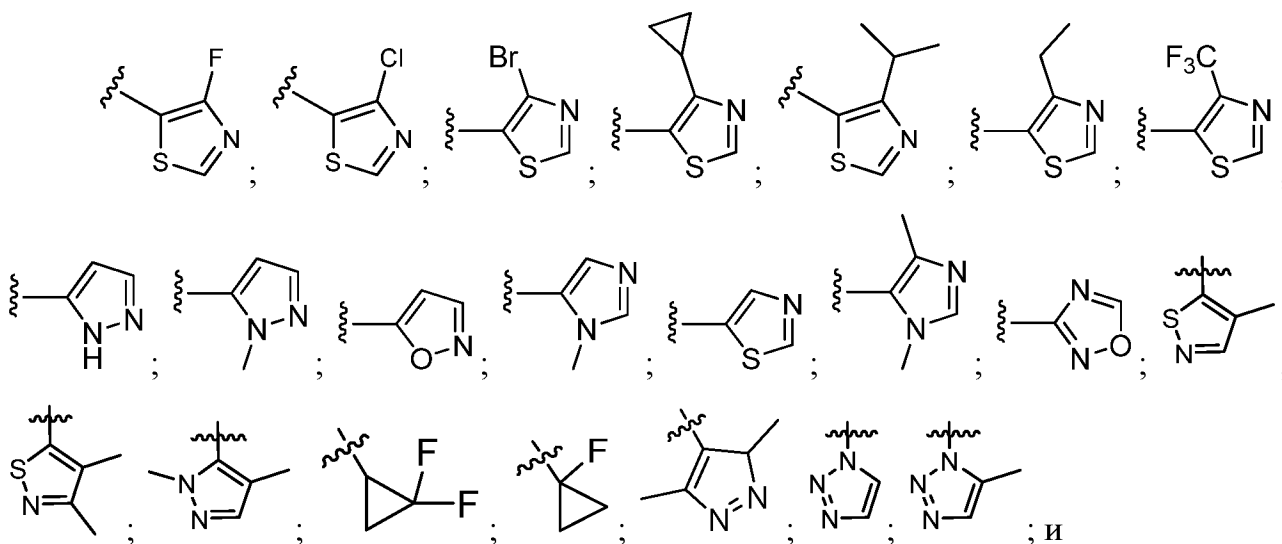


ULM-f

где:

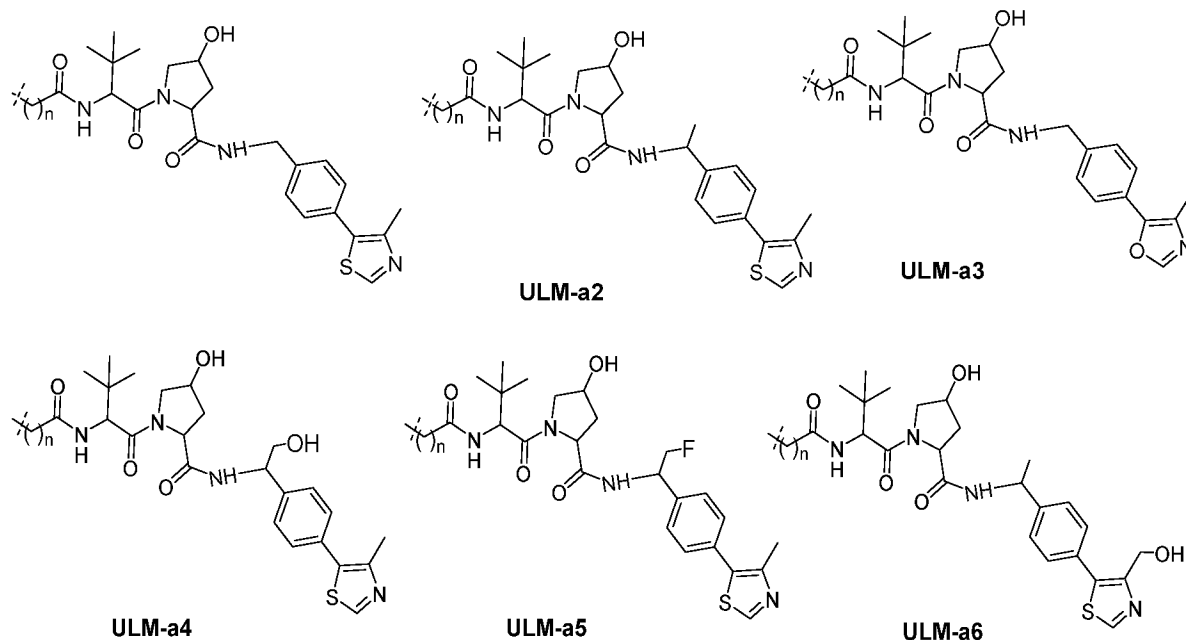
R_{14a} в формуле ULM-f представляет собой H, галогеналкил, необязательно замещенный алкил, метил, фторметил, гидроксиметил, этил, изопропил или циклопропил;

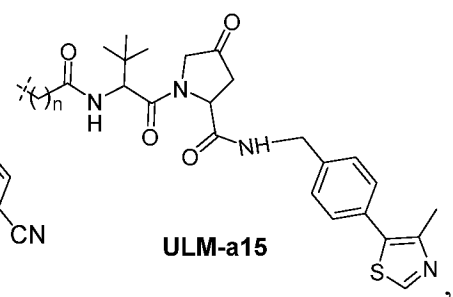
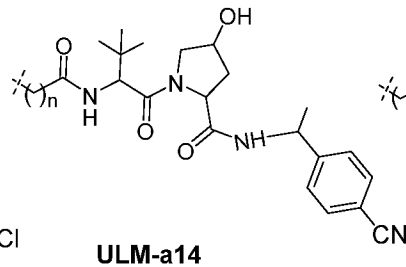
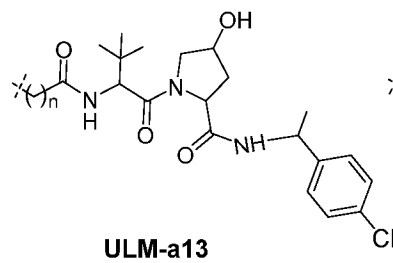
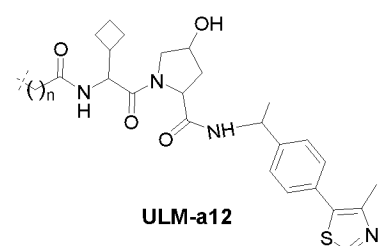
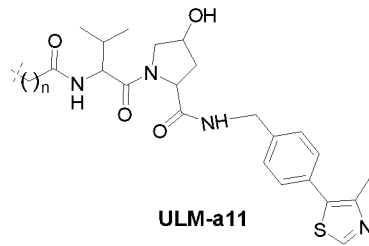
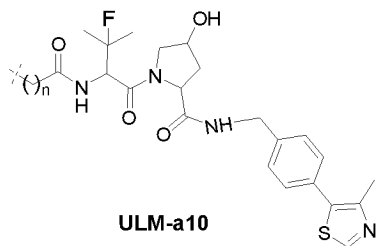
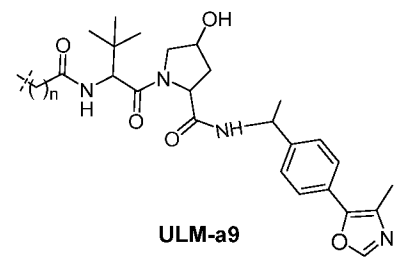
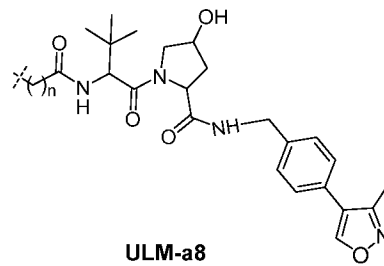
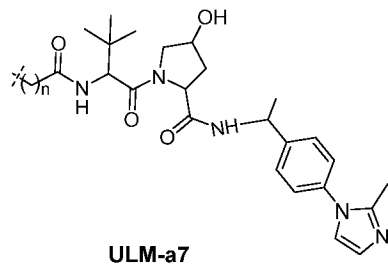
R₉ в формуле ULM-f представляет собой H;



где пунктирная линия в формуле ULM-f указывает на участок присоединения по меньшей мере одного РТМ, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один РТМ, или ULM', или оба из них, с ULM.

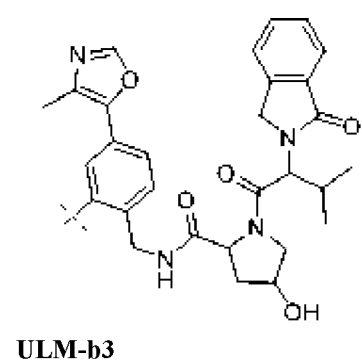
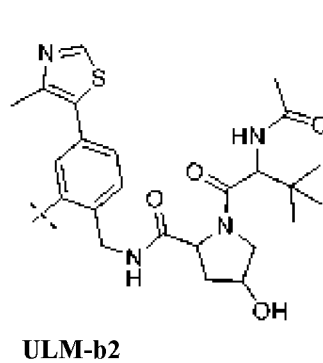
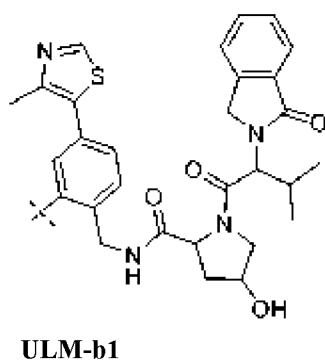
[00120] В определенных вариантах осуществления ULM выбран из следующих структур:

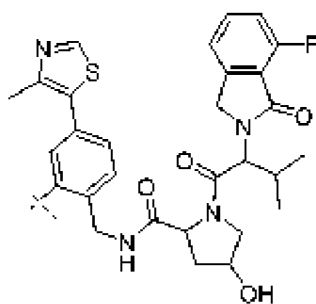




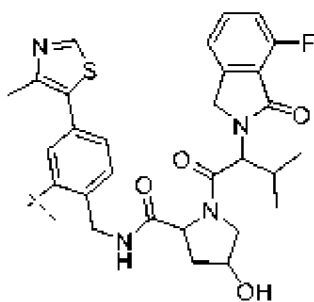
где n равняется 0 или 1.

[00121] В определенных вариантах осуществления ULM выбран из следующих структур:

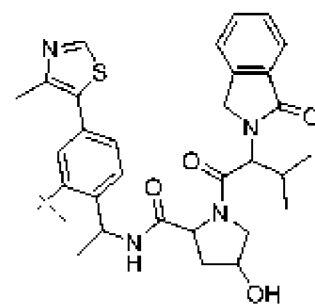




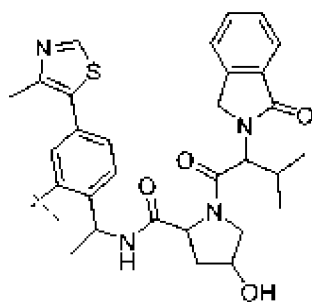
ULM-b4



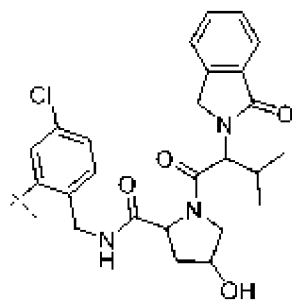
ULM-b5



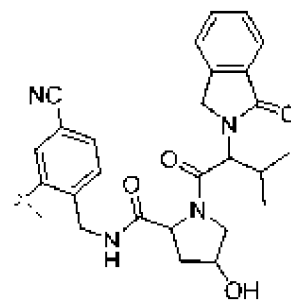
ULM-b6



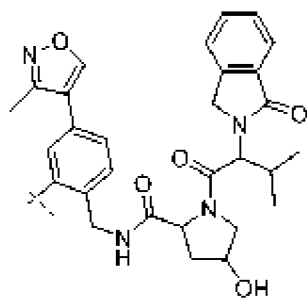
ULM-b7



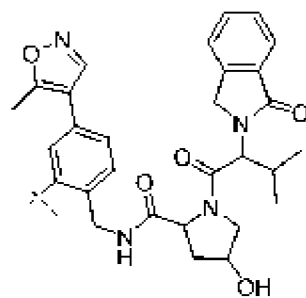
ULM-b8



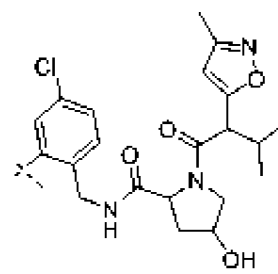
ULM-b9



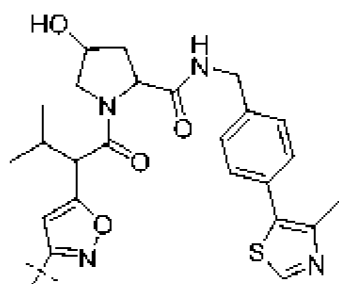
ULM-b10



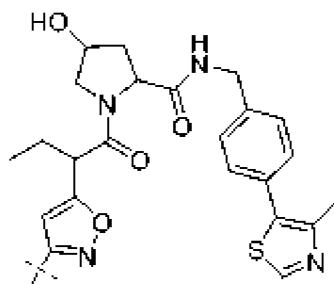
ULM-b11



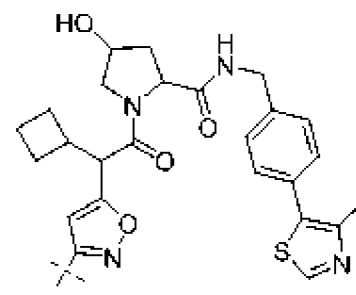
ULM-b12



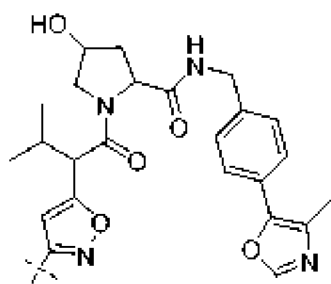
ULM-c1



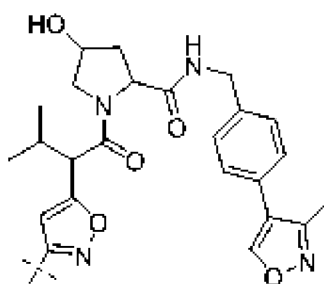
ULM-c2



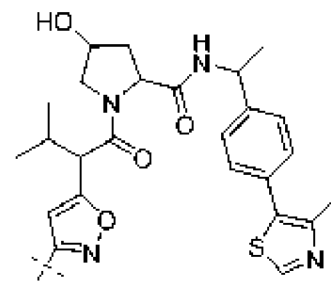
ULM-c3



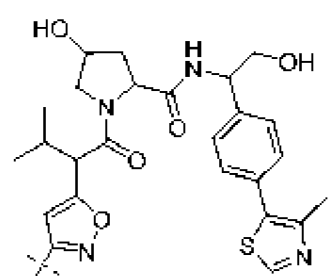
ULM-c4



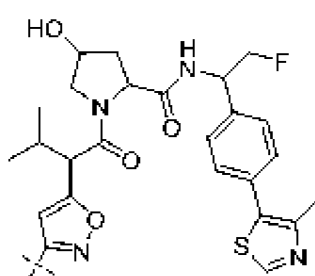
ULM-c5



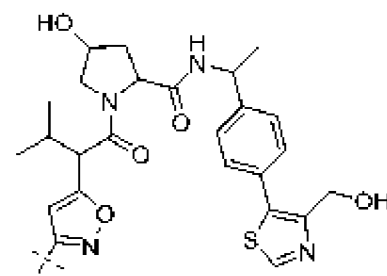
ULM-c6



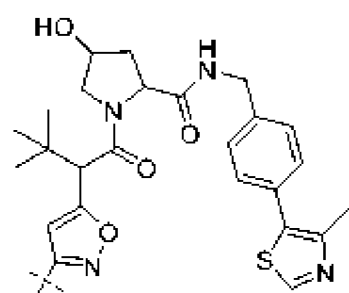
ULM-c7



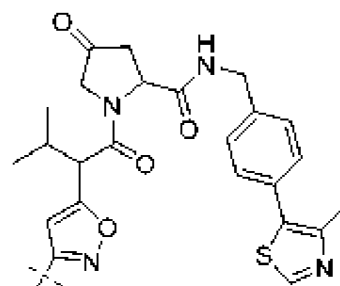
ULM-c8



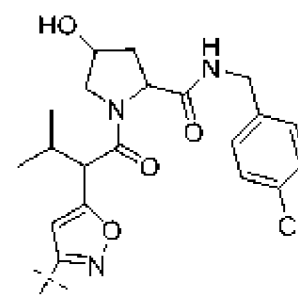
ULM-c9



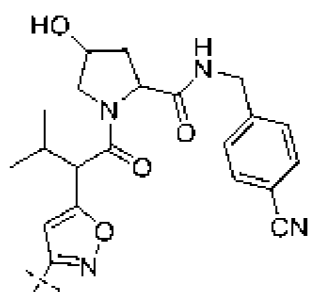
ULM-c10



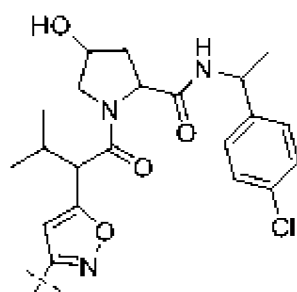
ULM-c11



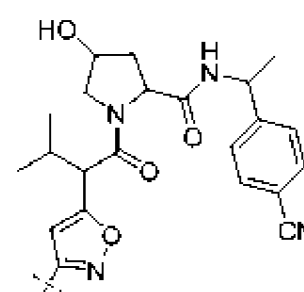
ULM-c12



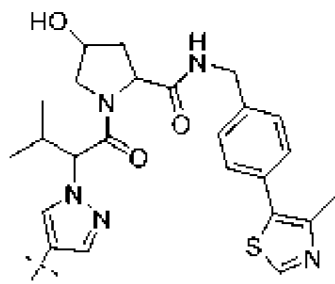
ULM-c13



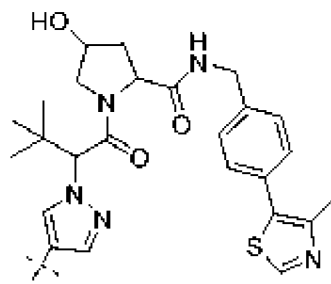
ULM-c14



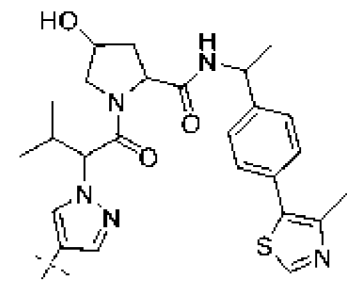
ULM-c15



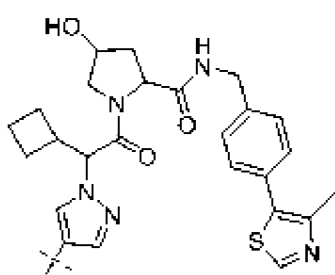
ULM-d1



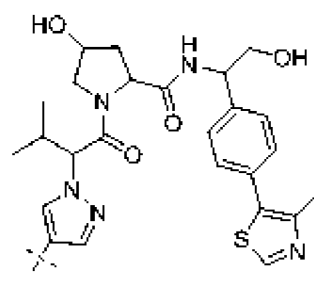
ULM-d2



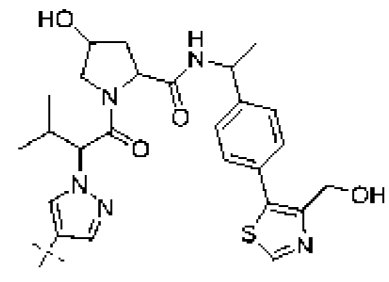
ULM-d3



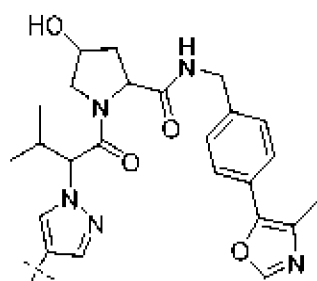
ULM-d4



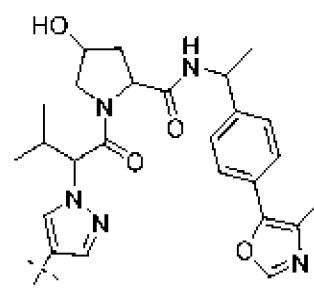
ULM-d5



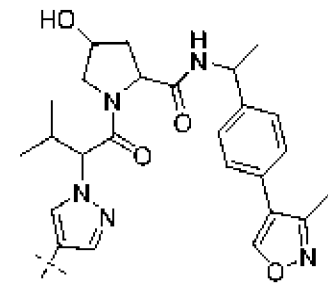
ULM-d6



ULM-d7



ULM-d8



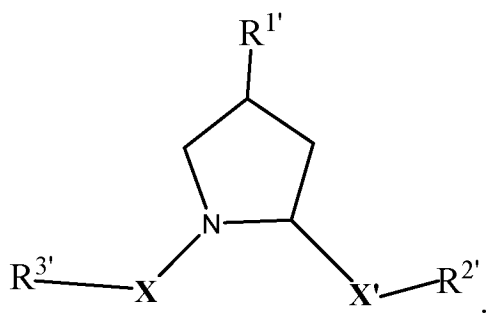
ULM-d9

где фенильное кольцо в ULM-a1 — ULM-a15, ULM-b1 — ULM-b12, ULM-c1 — ULM-c15 и ULM-d1 — ULM-d9 необязательно замещено атомом фтора, низшим алкилом и алкокси группами, и где пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного РТМ, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один РТМ, или ULM', или оба из них с ULM-a.

[00122] В одном варианте осуществления фенильное кольцо в ULM-a1 — ULM-a15, ULM-b1 — ULM-b12, ULM-c1 — ULM-c15 и ULM-d1 — ULM-d9 может быть функционализировано как сложный эфир, чтобы сделать его частью пролекарства.

[00123] В определенных вариантах осуществления гидроксильная группа в пирролидиновом кольце в ULM-a1 — ULM-a15, ULM-b1 — ULM-b12, ULM-c1 — ULM-c15 и ULM-d1 — ULM-d9 соответственно содержит связанный сложноэфирной связью фрагмент пролекарства.

[00124] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляют собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-g

или представлен его фармацевтически приемлемой солью, где:

R^{1'} в ULM-g представляет собой необязательно замещенную C₁-C₆алкильную группу, необязательно замещенный -(CH₂)_nOH, необязательно замещенный -(CH₂)_nSH, необязательно замещенную (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкильную группу, необязательно замещенную (CH₂)_n-WCOCW-(C₀-C₆)алкильную группу, содержащую эпоксидный фрагмент WCOCW, где каждый W независимо представляет собой H или C₁-C₃алкильную группу, необязательно замещенный -(CH₂)_nCOOH, необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂)_nNHC(O)-R'', необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-NR'', необязательно замещенный -(CH₂)_nOC(O)-N(R'')₂, -(CH₂O)_nH, необязательно замещенный -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂O)_nCOOH, необязательно замещенный -(OCH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -

(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, необязательно замещенный -(CH₂O)_nC(O)-N(R'')₂, -(CH₂CH₂O)_nH, необязательно замещенный -(CH₂CH₂O)_nCOOH, необязательно замещенный -(OCH₂CH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(OCH₂CH₂)_nNHC(O)-R₁, необязательно замещенный -(CH₂CH₂O)_nC(O)-NR₂R₂, необязательно замещенный -SO₂R_s, необязательно замещенный S(O)R_s, NO₂, CN или галоген (F, Cl, Br, I, предпочтительно F или Cl);

каждый R'' в ULM-g независимо представляет собой H или C₁-C₆алкильную группу, которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно фтором);

R_s в ULM-g представляет собой C₁-C₆алкильную группу, необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или группу -(CH₂)_mN(R'')₂;

каждый из X и X' в ULM-g независимо представляет собой C=O, C=S, -S(O), S(O)₂ (предпочтительно X и X' одновременно представляют собой C=O);

R² в ULM-g представляет собой необязательно замещенную -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_wалкильную группу, необязательно замещенную группу -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_wNR₁NR₂N, необязательно замещенный -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-арил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-гетероарил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-(C=O)_vNR''(SO₂)_w-гетероцикл, необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-алкил, необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-NR₁NR₂N, необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-NR''C(O)R₁N, необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-арил, необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO₂)_w-гетероарил или необязательно замещенный -NR''-(CH₂)_n-(C=O)_vNR''(SO₂)_w-гетероцикл, необязательно замещенную -X^{R2'}-алкильную группу; необязательно замещенную -X^{R2'}-арильную группу; необязательно замещенную -X^{R2'}-гетероарильную группу; необязательно замещенную -X^{R2'}-гетероциклическую группу; необязательно замещенный;

$R^{3'}$ в ULM-g представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR''C(O)R_{1N}$, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-C(O)N(R'')_2$, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR''C(O)R_{1N}$, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил или необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероциклил; $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -алкильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -арильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -гетероарильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -гетероциклильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$ -алкильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$ -арильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$ -гетероарильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$ -гетероциклильную группу, необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -алкильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -арильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -гетероарильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -гетероциклильную группу; необязательно замещенный;

каждый из R_{1N} и R_{2N} в ULM-g независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одной или двумя гидроксильными группами и не более чем тремя галогенсодержащими группами или необязательно замещенным $-(CH_2)_n$ -арилом, $-(CH_2)_n$ -гетероарилом или $-(CH_2)_n$ -гетероциклильной группой;

V в ULM-g представляет собой O, S или NR²;

каждый R₁' в ULM-g независимо представляет собой H или C₁-C₃алкильную группу;

каждый из X^{R2'} и X^{R3'} в ULM-g независимо представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (цис или транс), $-(CH_2)_n-CH\equiv CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ или C₃-C₆циклоалкильную группу, где X_v представляет собой H, галоген или C₁-C₃алкильную группу, которая необязательно замещена;

каждый m в ULM-g независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый m' в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый n в ULM-g независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый n' в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

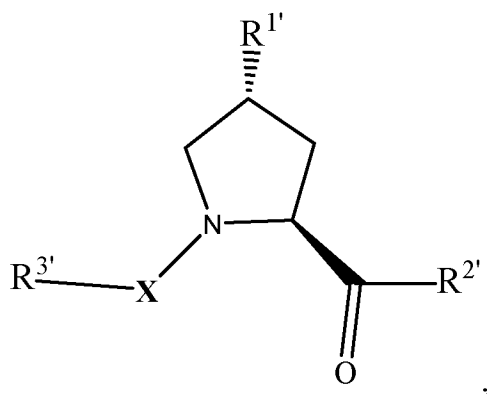
каждый u в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый v в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый w в ULM-g независимо равняется 0 или 1; и

любые один или более из R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, X и X' в ULM-g необязательно модифицированы с возможностью ковалентного связывания с группой PTM посредством линкерной группы, если PTM не представляет собой ULM', или если PTM представляет собой ULM', то любые один или более из R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, X и X' в каждом из ULM и ULM' необязательно модифицированы с возможностью ковалентного связывания друг с другом непосредственно или посредством линкерной группы, или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

[00125] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляют собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-h

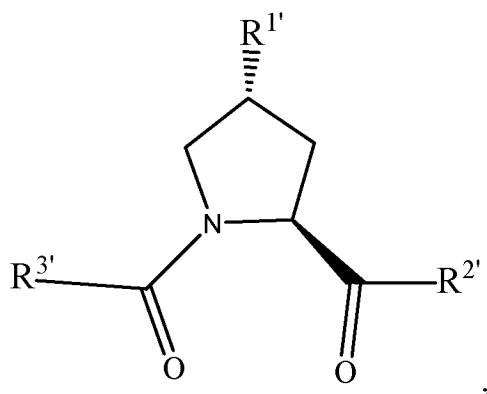
где

каждый из $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$ в ULM-h является таким же, как определено выше, и X представляет собой группу C=O, C=S, -S(O) или группу S(O)₂, более предпочтительно группу C=O, и

любые один или более из $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$ в ULM-h необязательно модифицированы с возможностью связывания линкерной группы, с которой дополнительно ковалентно связана группа PTM, если PTM не представляет собой ULM', или если PTM представляет собой ULM', то любые один или более из $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ в каждом из ULM и ULM' необязательно модифицированы с возможностью ковалентного связывания друг с другом непосредственно или посредством линкерной группы, или

ее фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, диастереомер, сольват или полиморф.

[00126] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо соответствуют химической структуре:



ULM-i

где

любые один или более из $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$ в ULM-I необязательно модифицированы таким образом, чтобы связывать линкерную группу, с которой дополнительно ковалентно связана группа PTM, если PTM не представляет собой ULM', или если PTM представляет собой ULM', то любые один или более из $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ в каждом из ULM и ULM' необязательно модифицированы таким образом, чтобы ковалентно связываться друг с другом непосредственно или посредством линкерной группы, или

представлены их фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, диастереомером, сольватом или полиморфом.

[00127] В дополнительных предпочтительных аспектах настоящего изобретения $R^{1'}$ в ULM-g — ULM-i предпочтительно представляет собой гидроксильную группу или группу, которая может быть метаболизирована до гидроксильной или карбоксильной группы, так что соединение представляет собой форму пролекарства активного соединения. Иллюстративные предпочтительные группы $R^{1'}$ включают, например, $-(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO-(C_1-C_6)$ алкильную группу, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2O)_nH$, необязательно замещенный $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6)$ алкил) или необязательно замещенный $-(CH_2)_nC(O)-O-(C_1-C_6)$ алкил), где n равняется 0 или 1. Если $R^{1'}$ представляет собой или содержит группу карбоновой кислоты, гидроксильную группу или аминогруппу, то гидроксильная группа, группа карбоновой кислоты или аминогруппа (каждая из которых может быть необязательно замещена) могут быть дополнительно химически модифицированы для обеспечения образования ковалентной связи с линкерной группой, с которой связана группа PTM (в том числе группа ULM');

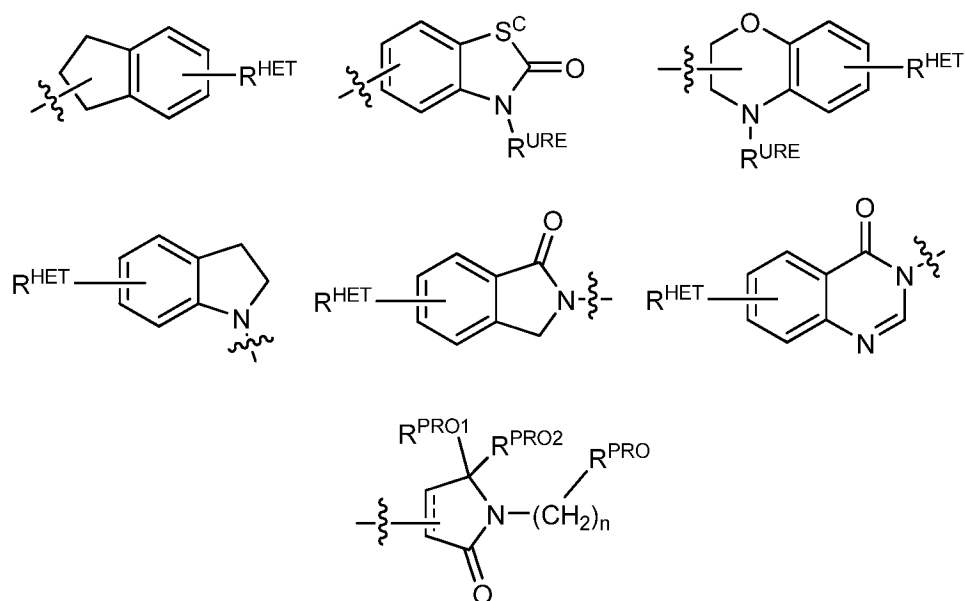
[00128] X и X', в случае их присутствия, в ULM-g и ULM-h предпочтительно представляют собой группу C=O, C=S, -S(O) или группу S(O)₂, более предпочтительно группу C=O;

[00129] $R^{2'}$ в ULM-g — ULM-i предпочтительно представляет собой необязательно замещенный -NR''-Т-арил (например, необязательно замещенный NH-Т-арил или необязательно замещенный N(CH₃)-Т-арил), необязательно замещенную -NR''-Т-гетероарильную группу (например, необязательно замещенный NH-Т-

гетероарил или необязательно замещенный N(CH₃)-Т-гетероарил), или необязательно замещенный -NR''-Т-гетероцикл (например, необязательно замещенный NH-Т-гетероцикл или необязательно замещенный N(CH₃)-Т-гетероцикл), где R'' представляет собой H или CH₃, предпочтительно H, и Т представляет собой необязательно замещенную группу -(CH₂)_n-, где каждая из метиленовых групп может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, предпочтительно выбранными из галогена, боковой цепи аминокислоты, как далее описано в данном документе, или C₁-С₃алкильной группы, предпочтительно одной или двумя метильными группами, которые могут быть необязательно замещены; и n равняется 0—6, часто 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 0 или 1. В качестве альтернативы Т может также представлять собой группу -(CH₂O)_n-, группу -(OCH₂)_n-, группу -(CH₂CH₂O)_n-, группу -(OCH₂CH₂)_n-, все из которых необязательно замещены.

[00130] Предпочтительные арильные группы для R^{2'} в ULM-g — ULM-i включают необязательно замещенные фенильные или нафтильные группы, предпочтительно фенильные группы, где фенильная или нафтильная группа соединена с РТМ (в том числе группой ULM') посредством линкерной группы и/или необязательно замещена галогеном (предпочтительно F или Cl), амином, моноалкил- или диалкиламином (предпочтительно диметиламином), F, Cl, OH, COOH, C₁-С₆алкилом, предпочтительно группой CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂ или CN (каждая из которых может быть замещена в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), необязательно замещенную фенильную группу (фенильная группа как таковая необязательно соединена с группой РТМ, в том числе ULM', посредством линкерной группы), и/или при этом она необязательно замещена по меньшей мере одним из F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂ или CN-группы (в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), нафтильную группу, которая может быть необязательно замещена, необязательно замещенный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный изоксазол, в том числе метилзамещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол, в том числе метилзамещенный оксазол, необязательно замещенный тиазол, в том числе метилзамещенный тиазол, необязательно замещенный изотиазол, в том числе метилзамещенный изотиазол, необязательно замещенный пиррол, в том числе метилзамещенный пиррол, необязательно замещенный имидазол, в том числе

метилимидазол, необязательно замещенный бензимидазол или метоксибензилимидазол, необязательно замещенный оксимидазол или метилоксимидазол, необязательно замещенную диазольную группу, в том числе метилдiazольную группу, необязательно замещенную триазольную группу, в том числе метилзамещенную триазольную группу, необязательно замещенную пиридиновую группу, в том числе галоген- (предпочтительно F) или метилзамещенную пиридиновую группу или оксапиридиновую группу (где пиридиновая группа соединена с фенильной группой с помощью атома кислорода), необязательно замещенный фуран, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный дигидробензофуран, необязательно замещенный индол, индолизин или азаиндолизин (2-, 3- или 4-азаиндолизин), необязательно замещенный хинолин, необязательно замещенную группу в соответствии с химической структурой:



где:

S^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS}, NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами)

или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный O-(C_1 - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

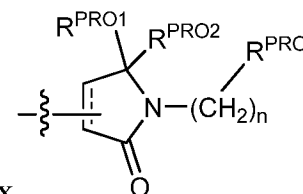
R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил), причем каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил, предпочтительно, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран);

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенную арильную (фенильную или нафтильную), гетероарильную или гетероциклильную группу, выбранную из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина (каждый из которых предпочтительно замещен C_1 - C_3 алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_3 алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу; и

каждый n в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (предпочтительно 0 или 1), или представляет собой необязательно замещенный

гетероциклил, предпочтительно тетрагидрофуран, тетрагидротиен, пиперидин, пиперазин или морфолин (если каждая из данных групп замещена, то предпочтительно замещена метилом или галогеном (F, Br, Cl), причем каждая из данных групп может быть необязательно присоединена к группе РТМ (в том числе группе ULM') посредством линкерной группы.



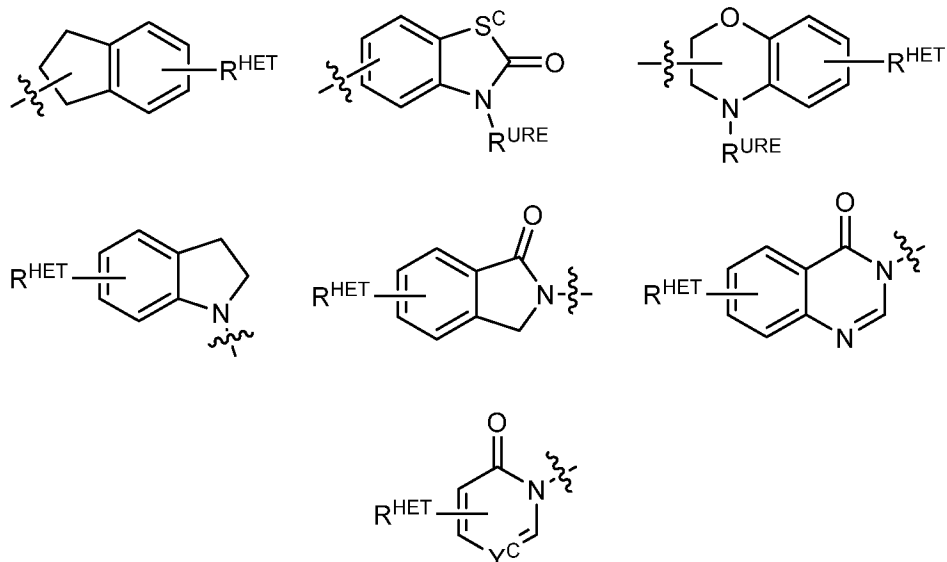
B

[00131] В определенных предпочтительных аспектах ULM-g — ULM-i представляет собой



где R^{PRO} и n в ULM-g — ULM-i являются такими, как указано выше.

[00132] Предпочтительные гетероарильные группы для R^{2'} в ULM-g — ULM-i включают необязательно замещенный хинолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен по любому атому углерода в пределах хинолинового кольца), необязательно замещенный индол, необязательно замещенный индолизин, необязательно замещенный азаиндолизин, необязательно замещенный бензофуран, в том числе необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный изоксазол, необязательно замещенный триазол, необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный пиридин (2-, 3- или 4-пиридин), необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный пиррол, необязательно замещенный диазол, необязательно замещенный триазол, тетразол, необязательно замещенный оксимидазол или группу в соответствии с химической структурой:



где

S^C в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a в ULM-g — ULM-i представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

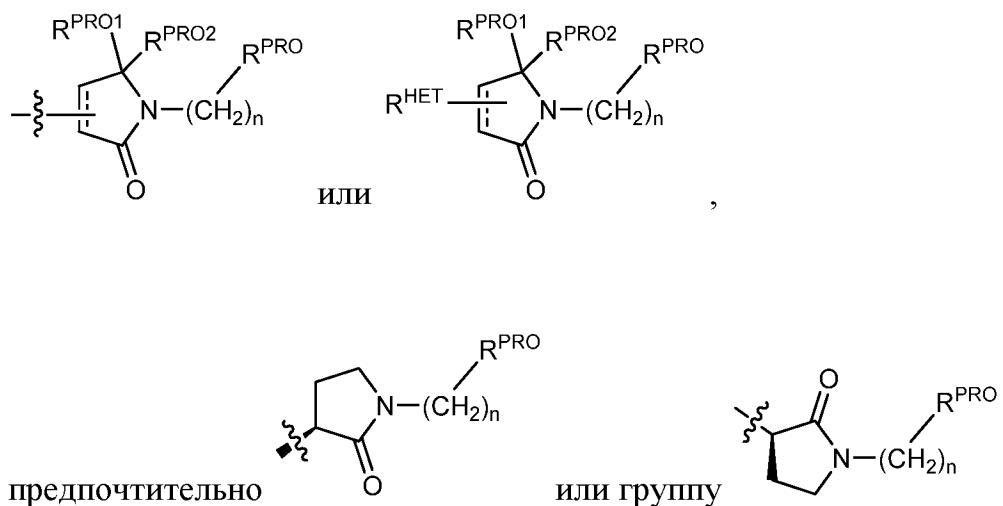
R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный $O-(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил), причем каждая из данных групп

необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя атомами галогена, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен, и

Y^C в ULM-g — ULM-i представляет собой N или C- R^{YC} , где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный O(C_1 - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил), причем каждая из данных групп может быть необязательно присоединена к группе PTM (в том числе группе ULM') посредством линкерной группы.

[00133] Предпочтительные гетероциклильные группы для $R^{2'}$ в ULM-g — ULM-i включают тетрагидрофуран, тетрагидротиен, тетрагидрохиолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, оксан или тиан, причем каждая из данных групп может быть необязательно замещена, или группу в соответствии с химической структурой:



где

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆алкил или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₃алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу, и

каждый n в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (часто 0 или 1), причем каждая из данных групп может быть необязательно присоединена к группе PTM (в том числе группе ULM') посредством линкерной группы.

[00134] Предпочтительные заместители $R^{2'}$ в ULM-g — ULM-i также включают конкретно (и без ограничения конкретным раскрытым соединением) заместители $R^{2'}$, которые обнаружены в определенных соединениях, раскрытых в данном документе (которые включают конкретные соединения, которые раскрыты в настоящем описании и прилагаемых к нему графических материалах). Каждый из этих заместителей $R^{2'}$ можно применять совместно с любым количеством заместителей $R^{3'}$, которые также раскрыты в данном документе.

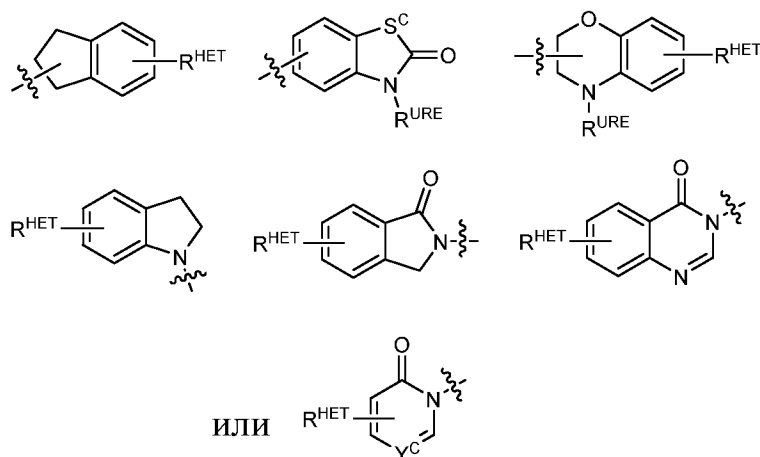
[00135] $R^{3'}$ в ULM-g — ULM-i предпочтительно представляет собой необязательно замещенный -T-арил, необязательно замещенный -T-гетероарил, необязательно замещенный -T-гетероцикл, необязательно замещенный-NR''-T-арил (например, необязательно замещенный NH-T-арил, необязательно замещенный N(CH₃)-T-арил или необязательно замещенный N(C₁-C₃алкил)-T-арил), необязательно замещенный -NR''-T-гетероарил (например, необязательно замещенный NH-T-гетероарил, необязательно замещенный N(CH₃)-T-гетероарил или необязательно замещенный N(C₁-C₃алкил)-T-гетероарил), или необязательно замещенный-NR¹-T-гетероциклил (например, необязательно замещенный NH-T-гетероциклил, необязательно замещенный N(CH₃)-T-гетероциклил или необязательно замещенный N(C₁-C₃алкил)-T-гетероциклил), где R'' представляет собой H или C₁-C₃алкильную группу, предпочтительно H или CH₃, T представляет собой необязательно замещенную группу -(CH₂)_n-, где каждая из метиленовых групп может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, предпочтительно

выбранными из галогена, C₁-C₃алкильной группы или боковой цепи аминокислоты, как иным образом описано в данном документе, предпочтительно метила, который может быть необязательно замещен; и n равняется 0—6, часто 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 0 или 1. В качестве альтернативы T может также представлять собой группу $-(\text{CH}_2\text{O})_n-$, группу $-(\text{OCH}_2)_n-$, группу $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$, группу $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$, причем каждая из данных групп необязательно замещена.

[00136] Предпочтительные арильные группы для R^{3'} в ULM-g — ULM-i включают необязательно замещенные фенильные или нафтильные группы, предпочтительно фенильные группы, где фенильная или нафтильная группа необязательно соединена с группой PTM (в том числе группой ULM') посредством линкерной группы и/или необязательно замещена галогеном (предпочтительно F или Cl), амином, моноалкил- или диалкиламином (предпочтительно диметиламином), амидогруппой (предпочтительно группой $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, где m является таким же, как указано выше), галогеном (зачастую F или Cl), OH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, CN или S(O)₂R_S-группой (причем R_S представляет собой C₁-C₆алкильную группу, необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или группу $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}'')_2$), каждая из которых может быть замещена в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), или арил (предпочтительно фенил), гетероарил или гетероциклил. Предпочтительно указанная замещающая фенильная группа представляет собой необязательно замещенную фенильную группу (т. е., замещающая фенильная группа как таковая предпочтительно замещена по меньшей мере одним из F, Cl, OH, SH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, CN или линкерной группы, к которой присоединена группа PTM (в том числе группа ULM'), где замещение происходит в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), нафтильную группу, которая может быть необязательно замещена, в том числе как описано выше, необязательно замещенный гетероарил (предпочтительно необязательно замещенный изоксазол, в том числе метилзамещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол, в том числе метилзамещенный оксазол, необязательно замещенный тиазол, в том числе метилзамещенный тиазол, необязательно замещенный пиррол, в том числе метилзамещенный пиррол, необязательно замещенный имидазол, в том числе метилимидазол, бензилимидазол или метоксибензилимидазол, оксимидазол или

метилоксимидазол, необязательно замещенную диазольную группу, в том числе метилдиазольную группу, необязательно замещенную триазольную группу, в том числе метилзамещенную триазольную группу, пиридиновую группу, в том числе галоген- (предпочтительно F) или метилзамещенную пиридиновую группу или оксапиридиновую группу (где пиридиновая группа связана с фенильной группой посредством атома кислорода), или необязательно замещенный гетероцикл (тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин, тетрагидрохинолин, оксан или тиан. Каждая из арильных, гетероарильных или гетероциклических групп может быть необязательно присоединена к группе RTM (включая группу ULM²) посредством линкерной группы.

[00137] Предпочтительные гетероарильные группы для R^{3'} в ULM-g — ULM-i включают необязательно замещенный хинолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен при любом атоме 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 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ алкильной группой или необязательно замещенной $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ алкильной группой), необязательно замещенный пиридин (2-, 3- или 4-пиридин) или группу в соответствии с химической структурой:



где:

S^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный O(C_1 - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

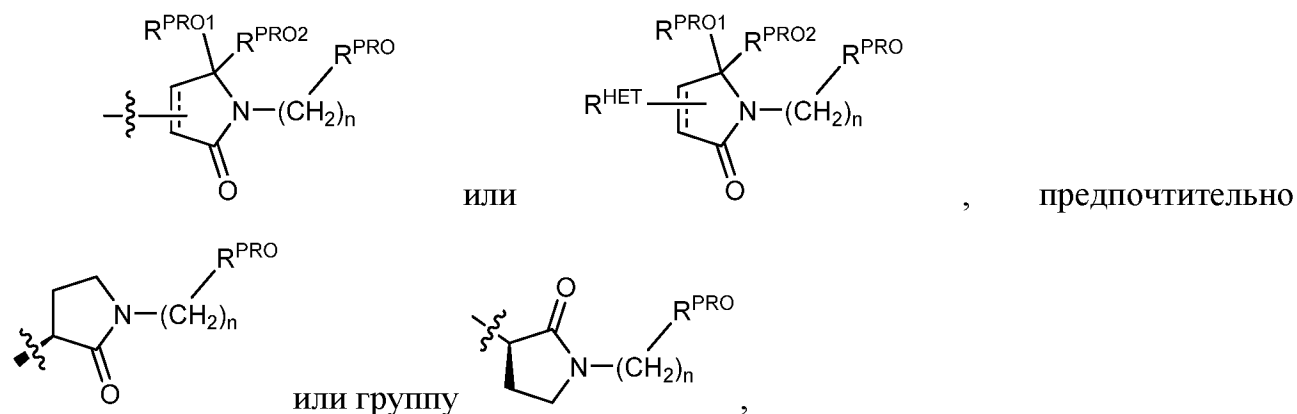
R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный O-(C_1 - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил), причем каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин,

морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен, и

Y^C в ULM-g — ULM-i представляет собой N или C- R^{YC} , где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C₁-C₆алкильную группу (предпочтительно C₁-C₃алкил). Каждая из указанных гетероарильных групп может быть необязательно присоединена к группе PTM (в том числе группе ULM') посредством линкерной группы.

[00138] Предпочтительные гетероциклические группы для $R^{3'}$ в ULM-g — ULM-i включают тетрагидрохинолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, оксан и тиан, причем каждая из данных групп может быть необязательно замещена, или группу в соответствии с химической структурой:



где

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆алкил или необязательно замещенный арил (фенил или нафтил), гетероарил или гетероциклическую группу, выбранную из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена,

пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина (каждый из которых предпочтительно замещен С₁-С₃алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную С₁-С₃алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу, и

каждый n в ULM-g — ULM-i равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (предпочтительно 0 или 1), где каждая из указанных гетероциклических групп может быть необязательно присоединена к группе РТМ (в том числе группе ULM') посредством линкерной группы.

[00139] Предпочтительные заместители R^{3'} в ULM-g — ULM-i также включают конкретно (и без ограничения конкретным раскрытым соединением) заместители R^{3'}, которые обнаружены в определенных соединениях, раскрытых в данном документе (которые включают конкретные соединения, которые раскрыты в настоящем описании и прилагаемых к нему графических материалах). Каждый из этих заместителей R^{3'} можно применять совместно с любым количеством заместителей R^{2'}, которые также раскрыты в данном документе.

[00140] В определенных альтернативных предпочтительных вариантах осуществления R^{2'} в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенную -NR₁-X^{R2'}-алкильную группу, -NR₁-X^{R2'}-арильную группу; необязательно замещенный -NR₁-X^{R2'}-HET, необязательно замещенный -NR₁-X^{R2'}-арил-HET или необязательно замещенный -NR₁-X^{R2'}-HET-арил,

где

R₁ в ULM-g — ULM-i представляет собой H или С₁-С₃алкильную группу (предпочтительно H);

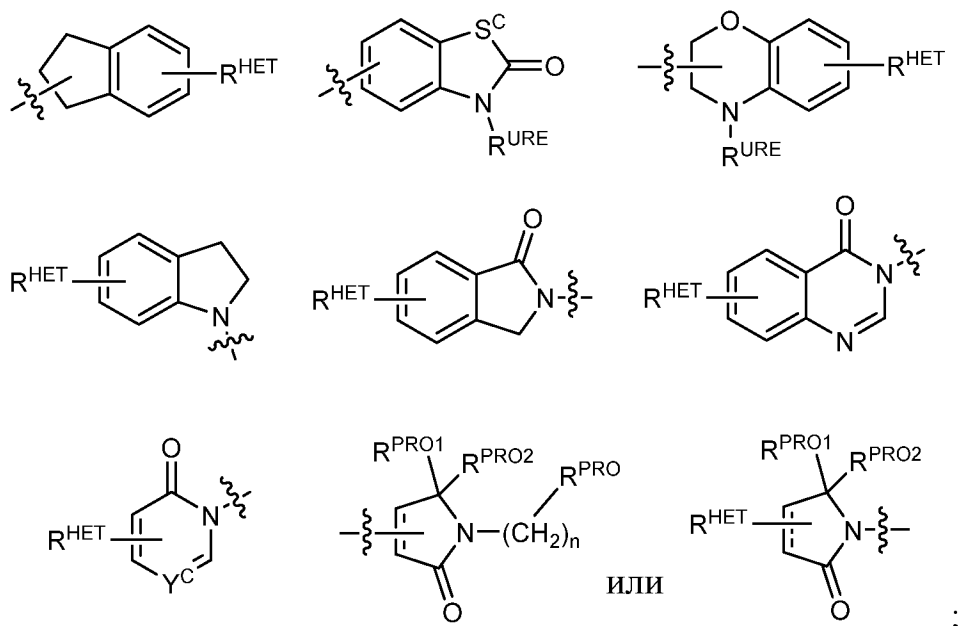
X^{R2'} в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенный -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)- (цис или транс), -(CH₂)_n-CH≡CH-, -(CH₂CH₂O)_n- или С₃-С₆циклоалкильную группу; и

X_v в ULM-g — ULM-i представляет собой H, галоген или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами;

алкил в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_{10} алкильную (предпочтительно C_1 - C_6 алкильную) группу (в определенных предпочтительных вариантах осуществления алкильная группа содержит на конце галогенсодержащую группу, часто Cl или Br);

арил в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенную фенильную или нафтильную группу (предпочтительно фенильную группу); и

HET в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенный оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, диазол, оксимидазол, пиррол, пирролидин, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиен, дигидротиен, тетрагидротиен, пиридин, пиперидин, пиперазин, морфолин, бензофуран, индол, индолизин, азаиндолизин, хинолин (при замещении каждый предпочтительно замещен C_1 - C_3 алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl) или группу в соответствии с химической структурой:



S^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (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 C₁-C₆алкильную группу (предпочтительно C₁-C₃алкил);

R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO₂, галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный O-(C₁-C₆ алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный -C(O)(C₁-C₆алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C₁-C₆алкил (предпочтительно H или C₁-C₃алкил) или —C(O)(C₁-C₆алкил), при этом каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен;

Y^{C} в ULM-g — ULM-i представляет собой N или C-R^{YC}, где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую

группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный арил (фенил или нафтил), гетероарил или гетероциклическую группу, выбранную из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина (каждый из которых предпочтительно замещен C_1 - C_3 алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_3 алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу, и

каждый n в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (предпочтительно 0 или 1).

[00141] Каждая из указанных групп может быть необязательно соединена с группой PTM (в том числе группой ULM') посредством линкерной группы.

[00142] В определенных альтернативных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения $R^{3'}$ в ULM-g — ULM-i представляет собой необязательно замещенную группу $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n-R^{S3'}$, необязательно замещенную группу $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_m-(V)_n-R^{S3'}$, необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -алкильную группу, необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -арильную группу; необязательно замещенную группу $-X^{R3'}$ -HET, необязательно замещенную группу $-X^{R3'}$ -арил-HET или необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -HET-арильную группу,

где

$R^{S3'}$ представляет собой необязательно замещенную алкильную группу (C_1 - C_{10} , предпочтительно C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенную арильную группу или группу HET;

R_1' представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу (предпочтительно H);

V представляет собой O, S или NR₁';

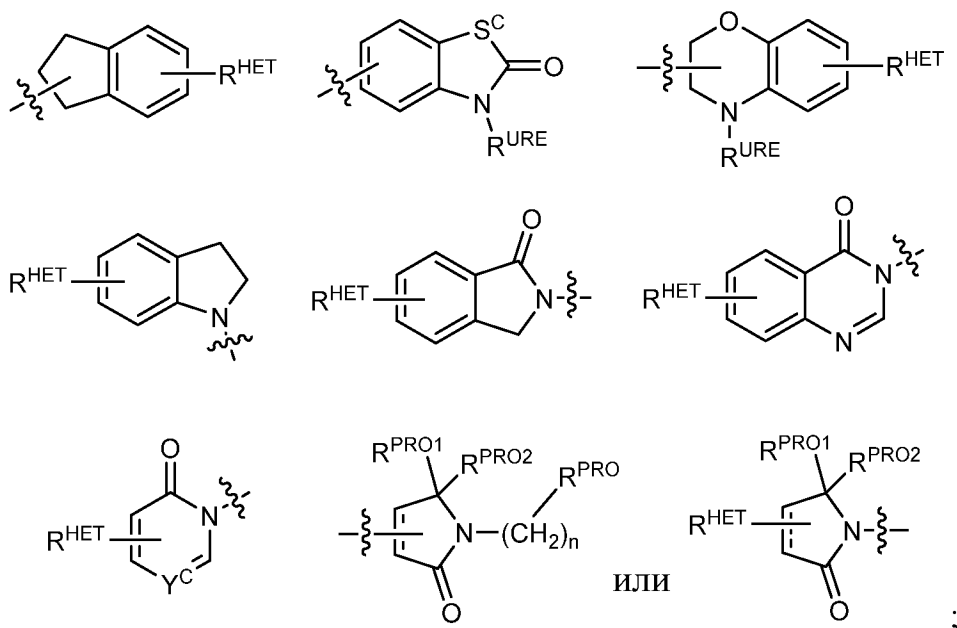
X^{R3'} представляет собой -(CH₂)_n-, -(CH₂CH₂O)_n-, -(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)- (цис или транс), -(CH₂)_n-CH≡CH- или C₃-C₆циклоалкильную группу, всех из которых необязательно замещены;

X_v представляет собой H, галоген или C₁-C₃алкильную группу, которая необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами;

алкил представляет собой необязательно замещенную C₁-C₁₀алкильную (предпочтительно C₁-C₆алкильную) группу (в определенных предпочтительных вариантах осуществления алкильная группа содержит на конце галогенсодержащую группу, часто Cl или Br);

арил представляет собой необязательно замещенную фенильную или нафтильную группу (предпочтительно фенильную группу); и

НЕТ представляет собой необязательно замещенный оксазол, изоксазол, триазол, изотиазол, имидазол, диазол, оксимидазол, пиррол, пирролидин, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиен, дигидротиен, тетрагидротиен, пиридин, пиперидин, пиперазин, морфолин, бензофуран, индол, индолизин, азаиндолизин, хинолин (при замещении каждый предпочтительно замещен C₁-C₃алкильной группой, предпочтительно метильной группой или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl) или группу в соответствии с химической структурой:



R^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный $O-(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_0$ - C_6 алкил), причем каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен;

R^c в ULM-g — ULM-i представляет собой N или $C-R^{Yc}$, где R^{Yc} представляет собой H, OH, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую

группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенную арильную (фенильную или нафтильную), гетероарильную или гетероциклическую группу, выбранную из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина (каждый из которых предпочтительно замещен C_1 - C_3 алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_3 алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу;

каждый n в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (предпочтительно 0 или 1);

каждый m' в ULM-g — ULM-i равняется 0 или 1; и

каждый n' в ULM-g — ULM-i равняется 0 или 1;

где каждое из указанных соединений, предпочтительно при алкильных, арильных или Нет-группах, необязательно соединено с группой PTM (в том числе группой ULM') посредством линкера.

[00143] В альтернативных вариантах осуществления $R^{3'}$ в ULM-g — ULM-i представляет собой $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2CH_2O)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -HET или $-(CH_2CH_2O)_n$ -HET,

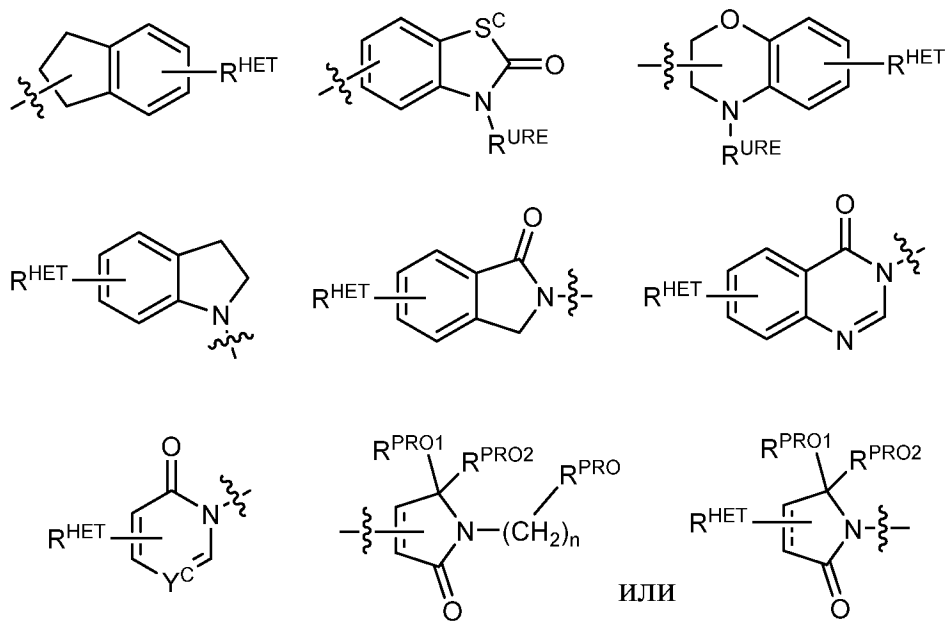
где

указанный арил в ULM-g — ULM-i представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, где указанный(указанные) заместитель(заместители) предпочтительно выбран(выбраны) из $-(CH_2)_nOH$, C_1 - C_6 алкила, который как таковой дополнительно необязательно замещен CN, галогеном (не более чем тремя галогенсодержащими группами), OH, $-(CH_2)_nO(C_1-C_6)$ алкилом,

амином, моно- или ди-(C₁-C₆ алкил)амином, где алкильная группа при амине необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими (предпочтительно F, Cl) группами, или

указанная арильная группа в ULM-g — ULM-i замещена -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкилом, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(C₁-C₆)алкилом, -(CH₂)_n-C(O)(C₀-C₆)алкилом, -(CH₂)_n-C(O)O(C₀-C₆)алкилом, -(CH₂)_n-OC(O)(C₀-C₆)алкилом, амином, моно- или ди-(C₁-C₆алкил)амином, где алкильная группа при амине необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими (предпочтительно F, Cl) группами, CN, NO₂, необязательно замещенной -(CH₂)_n-(V)_m-CH₂)_n-(V)_m-(C₁-C₆)алкильной группой, группой -(V)_m-(CH₂CH₂O)_n-R^{PEG}, где V представляет собой O, S или NR_{1'}, R_{1'} представляет собой H или C₁-C₃алкильную группу (предпочтительно H), и R^{PEG} представляет собой H или C₁-C₆алкильную группу, которая необязательно замещена (в том числе необязательно замещена карбоксильной группой), или

указанная арильная группа в ULM-g — ULM-i необязательно замещена гетероциклом, в том числе гетероарилом, выбранным из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина, бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина (при замещении каждый предпочтительно замещен C₁-C₃алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), или группой в соответствии с химической структурой:



S^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный $O-(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C_1 - C_6 алкил (предпочтительно H или C_1 - C_3 алкил) или $-C(O)(C_0$ - C_6 алкил), причем каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более

чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен;

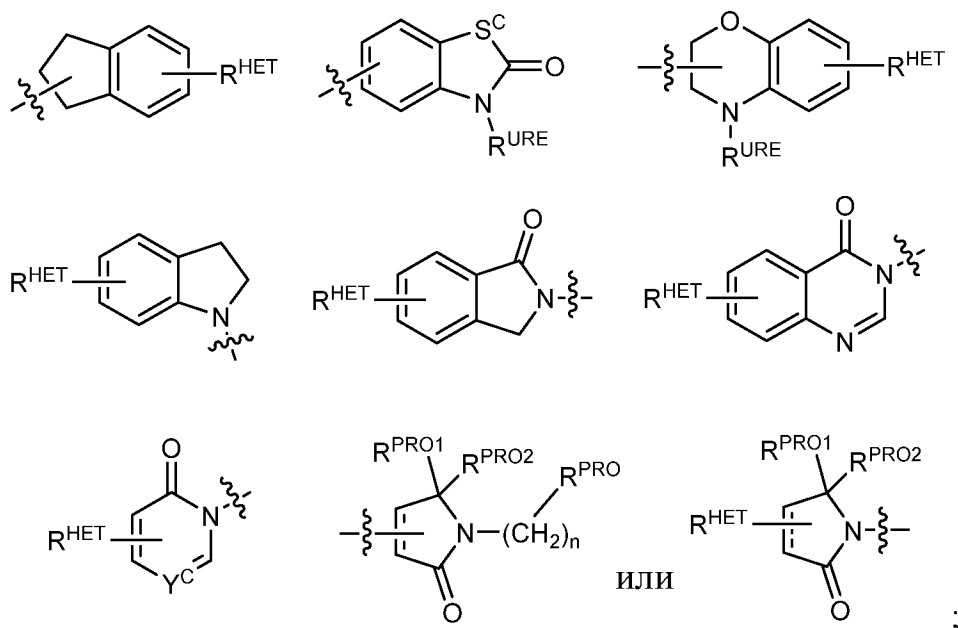
Y^C в ULM-g — ULM-i представляет собой N или C- R^{YC} , где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C₁-C₆алкильную группу (предпочтительно C₁-C₃алкил);

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆алкил или необязательно замещенный арил (фенил или нафтил), гетероарил или гетероциклическую группу, выбранную из группы, состоящей из оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, диазола, оксимидазола, пиррола, пирролидина, фурана, дигидрофурана, тетрагидрофурана, тиена, дигидротиена, тетрагидротиена, пиридина, пиперидина, пиперазина, морфолина, хинолина (каждый из которых предпочтительно замещен C₁-C₃алкильной группой, предпочтительно метильной или галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофурана, индола, индолизина, азаиндолизина;

каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₃алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу;

НЕТ в ULM-g — ULM-i предпочтительно представляет собой оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, диазол, оксимидазол, пиррол, пирролидин, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиен, дигидротиен, тетрагидротиен, пиридин, пиперидин, пиперазин, морфолин, хинолин, (каждый из которых предпочтительно замещен C₁-C₃алкильной группой, предпочтительно метильной или

галогенсодержащей группой, предпочтительно F или Cl), бензофуран, индол, индолизин, азаиндолизин или группу в соответствии с химической структурой:



S^c в ULM-g — ULM-i представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O;

R^{HET} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу $-C\equiv C-R_a$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_3 алкил);

R^{SS} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, CN, NO_2 , галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный $O-(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный $-C(O)(C_1$ - C_6 алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

R^{URE} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, C₁-C₆алкил (предпочтительно H или C₁-C₃алкил) или -C(O)(C₀-C₆алкил), причем каждая из данных групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероциклил, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен;

Y^C в ULM-g — ULM-i представляет собой N или C-R^{YC}, где R^{YC} представляет собой H, OH, CN, NO₂, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C₁-C₆алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF₃), необязательно замещенный O(C₁-C₆алкил) (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 C₁-C₆алкильную группу (предпочтительно C₁-C₃алкил);

R^{PRO} в ULM-g — ULM-i представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆алкил или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклильную группу;

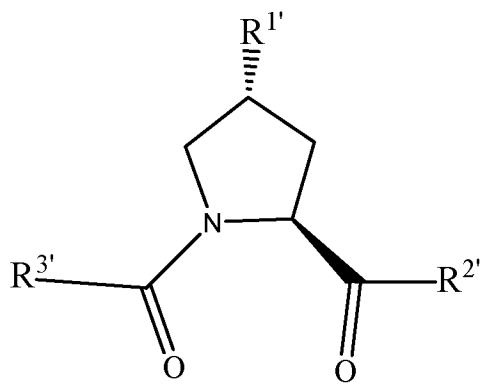
каждый из R^{PRO1} и R^{PRO2} в ULM-g — ULM-i независимо представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₃алкильную группу, или они вместе образуют кетогруппу;

каждый m' в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0 или 1; и

каждый n в ULM-g — ULM-i независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (предпочтительно 0 или 1),

где каждое из указанных соединений, предпочтительно при указанных арильной или HET-группах, необязательно соединено с группой PTM (в том числе группой ULM') посредством линкерной группы.

[00144] В еще одних дополнительных вариантах осуществления предпочтительные соединения включают соединения в соответствии с химической структурой:



ULM-i,

где

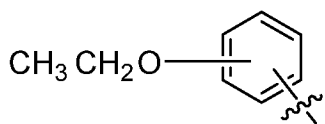
R^{1'} в ULM-i представляет собой OH или группу, которая метаболизируется в организме пациента или субъекта до OH;

R^{2'} в ULM-i представляет собой –NH-CH₂-арил-НЕТ (предпочтительно фенил, непосредственно связанный с метилзамещенным тиазолом);

R^{3'} в ULM-i представляет собой группу –CHR^{CR3'}-NH-C(O)-R^{3P1} или группу –CHR^{CR3'}-R^{3P2};

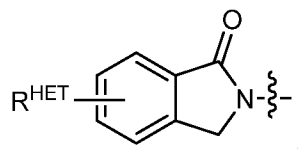
R^{CR3'} в ULM-i представляет собой C₁-C₄алкильную группу, предпочтительно метил, изопропил или трет-бутил;

R^{3P1} в ULM-i представляет собой C₁-C₃алкил (предпочтительно метил), необязательно замещенную оксетановую группу (предпочтительно метилзамещенную группу –(CH₂)_nOCH₃, где n равняется 1 или 2 (предпочтительно 2), или группу



(этилэфирная группа предпочтительно мета-замещена при фенильном фрагменте), морфолиновую группу (связанную с карбонилем в 2- или 3-положении);

R^{3P2} в ULM-i представляет собой группу



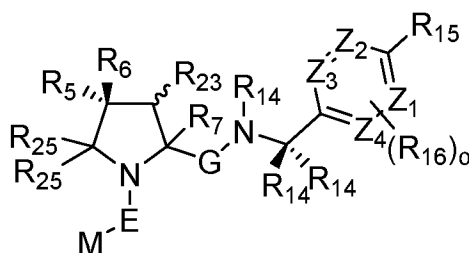
арил в ULM-i представляет собой фенил;

HET в ULM-i представляет собой необязательно замещенный триазол или изотриазол; и

R^{HET} в ULM-i представляет собой H или галогенсодержащую группу (предпочтительно H);

или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф, где каждое из указанных соединений необязательно соединено с группой PTM (в том числе группой ULM') посредством линкерной группы.

[00145] В определенных аспектах бифункциональные соединения содержат фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу (ULM), где ULM представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-j

где

каждый из R_5 и R_6 в ULM-j независимо представляет собой OH, SH или необязательно замещенный алкил, или R_5 , R_6 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R_7 в ULM-j представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

E в ULM-j представляет собой связь, C=O или C=S;

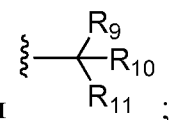
G в ULM-j представляет собой связь, необязательно замещенный алкил, -COOH или C=J;

J в ULM-j представляет собой O или N-R₈;

R₈ в ULM-j представляет собой H, CN, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

M в ULM-j представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно

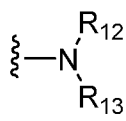
замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил или



каждый из R₉ и R₁₀ в ULM-j независимо представляет собой H; необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, необязательно замещенный тиоалкил, ULM, соединенный дисульфидной связью, необязательно замещенный гетероарил или галогеналкил; или R₉, R₁₀ и атом углерода к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил;

R₁₁ в ULM-j представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гетероарил,

необязательно замещенный арил или



R₁₂ в ULM-j представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

R₁₃ в ULM-j представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкилкарбонил, необязательно замещенный аралкилкарбонил, необязательно замещенный арилкарбонил, необязательно замещенный (гетероциклил)карбонил или необязательно замещенный аралкил; необязательно замещенный (оксоалкил)карбамат,

каждый R₁₄ в ULM-j независимо представляет собой H, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероциклил;

R₁₅ в ULM-j представляет собой H, CN, необязательно замещенный гетероарил, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный гетероциклил;

каждый R_{16} в ULM-j независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, CN или необязательно замещенный галогеналкокси;

каждый R_{25} в ULM-j независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; или обе группы R_{25} могут быть взяты вместе с образованием оксо- или необязательно замещенной циклоалкильной группы;

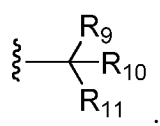
R_{23} в ULM-j представляет собой H или OH;

Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 в ULM-j независимо представляют собой C или N; и

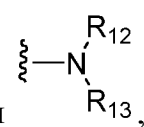
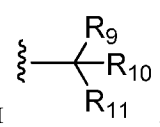
o в ULM-j равняется 0, 1, 2, 3 или 4, или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

[00146] В определенных вариантах осуществления, где G в ULM-j представляет собой C=J, J представляет собой O, R_7 представляет собой H, каждый R_{14} представляет собой H, и o равняется 0.

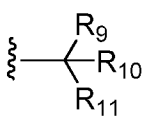
[00147] В определенных вариантах осуществления, где G в ULM-j представляет собой C=J, J представляет собой O, R_7 представляет собой H, каждый R_{14} представляет собой H, R_{15} представляет собой необязательно замещенный гетероарил, и o равняется 0. В других случаях E представляет собой C=O, и M

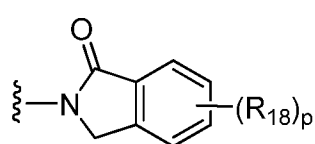
представляет собой 

[00148] В определенных вариантах осуществления, где E в ULM-j представляет собой C=O, R_{11} представляет собой необязательно замещенный

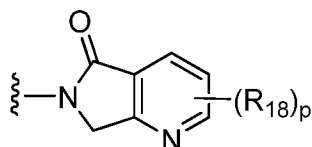
гетероцикл или , и M представляет собой .

[00149] В определенных вариантах осуществления, где E в ULM-j

представляет собой C=O, M представляет собой , и R_{11} представляет собой



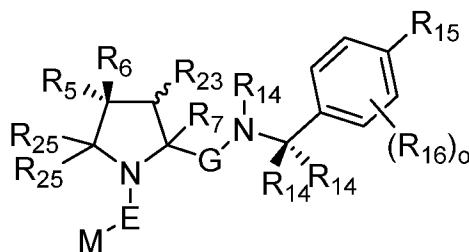
или



, каждый R_{18} независимо представляет

собой галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси; и p равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

[00150] В определенных вариантах осуществления каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-k

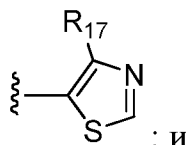
где

G в ULM-k представляет собой C=J, J представляет собой O;

R₇ в ULM-k представляет собой H;

каждый R₁₄ в ULM-k представляет собой H;

o в ULM-k равняется 0;

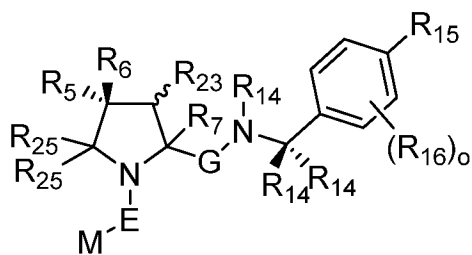


R₁₅ в ULM-k представляет собой ; и

R₁₇ в ULM-k представляет собой H, галоген, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил и галогеналкил.

[00151] В других случаях R₁₇ в ULM-k представляет собой алкил (например, метил) или циклоалкил (например, циклопропил).

[00152] В других вариантах осуществления каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



где

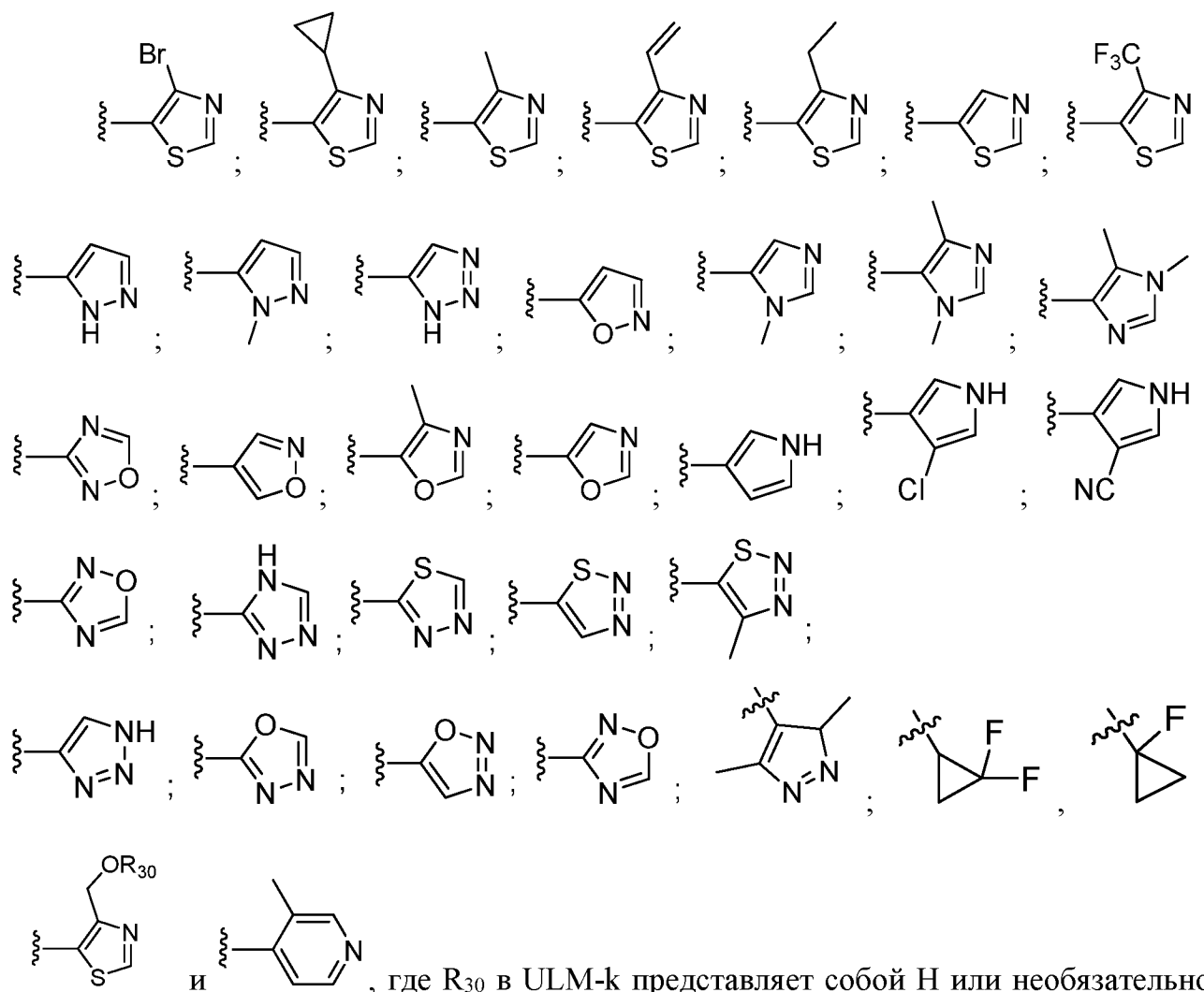
G в ULM-k представляет собой C=J, J представляет собой O;

R₇ в ULM-k представляет собой H;

каждый R₁₄ в ULM-k представляет собой H;

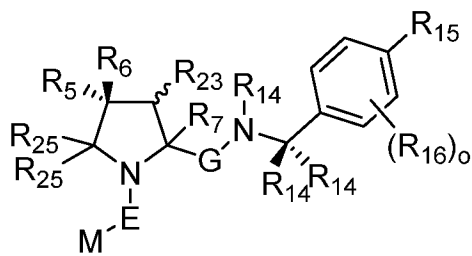
o в ULM-k равняется 0; и

R₁₅ в ULM-k выбран из группы, состоящей из



замещенный алкил.

[00153] В других вариантах осуществления каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



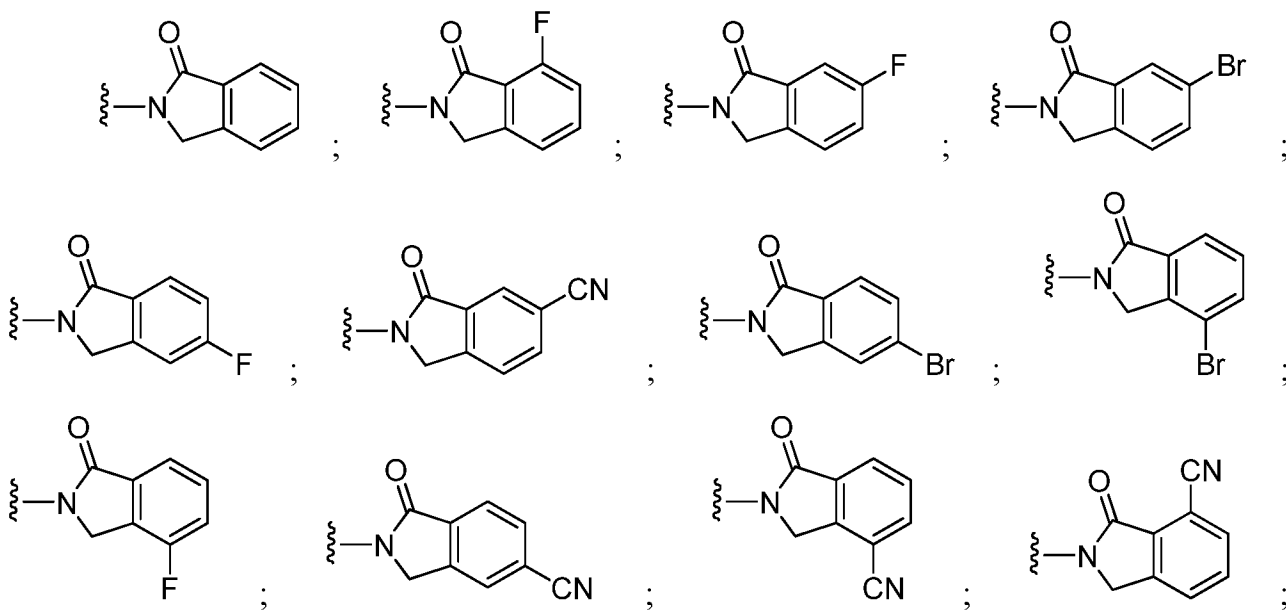
ULM-k,

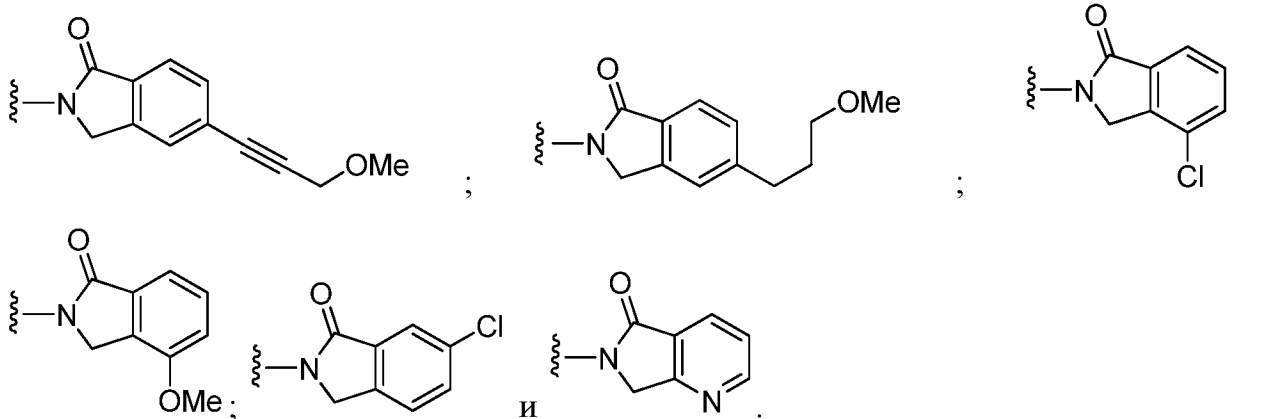
где

E в ULM-k представляет собой C=O;

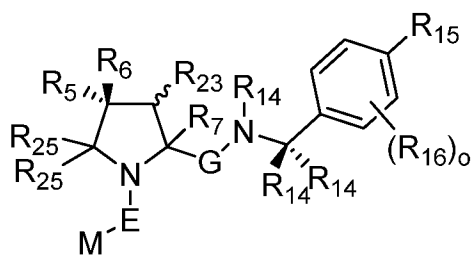
M в ULM-k представляет собой  ; и

R₁₁ в ULM-k выбран из группы, состоящей из





[00154] В еще одних вариантах осуществления соединение имеет химическую структуру,



ULM-k,

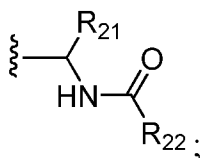
где E в ULM-k представляет собой C=O;

R₁₁ в ULM-k представляет собой ; и

M в ULM-k представляет собой ;

q в ULM-k равняется 1 или 2;

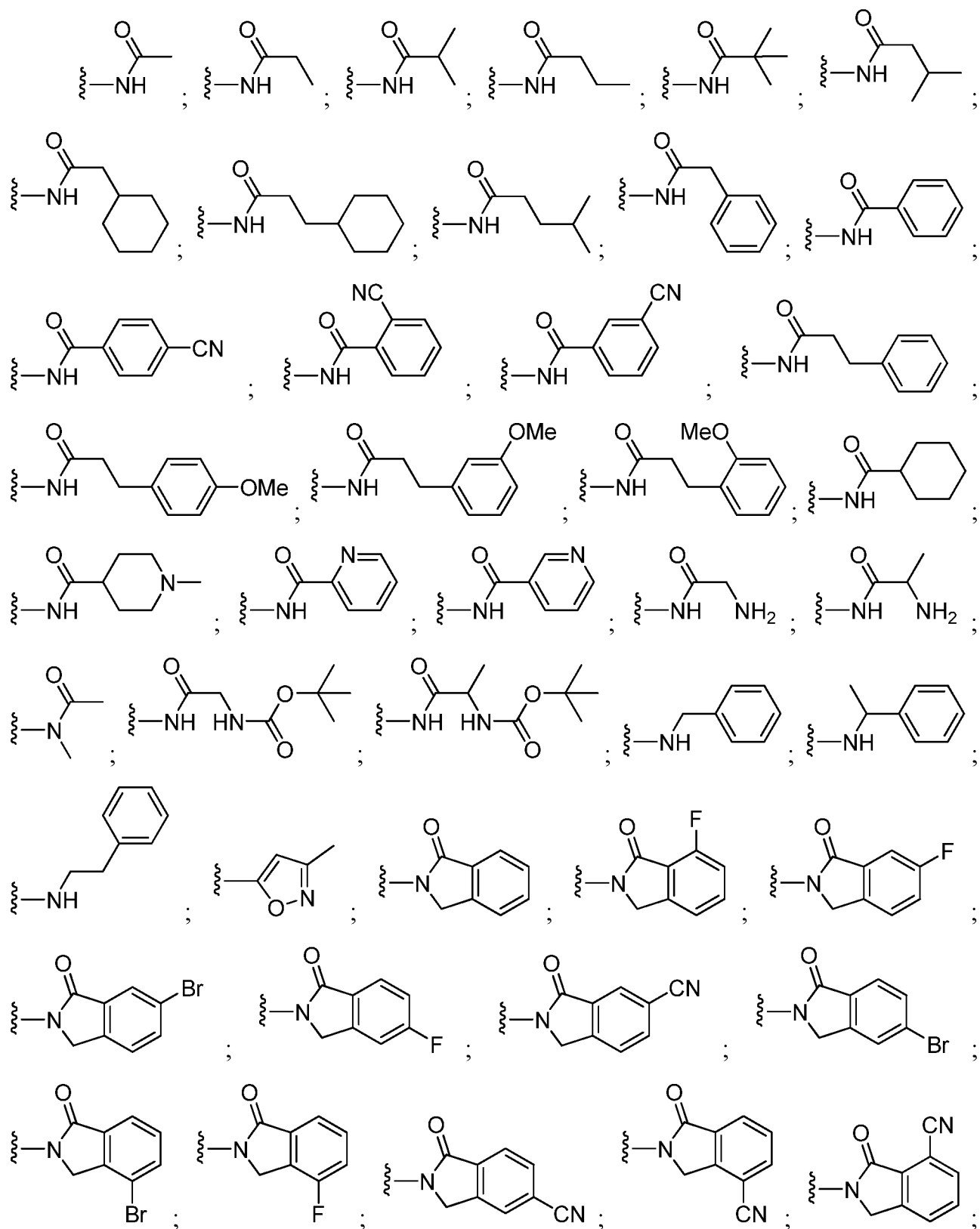
R₂₀ в ULM-k представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или

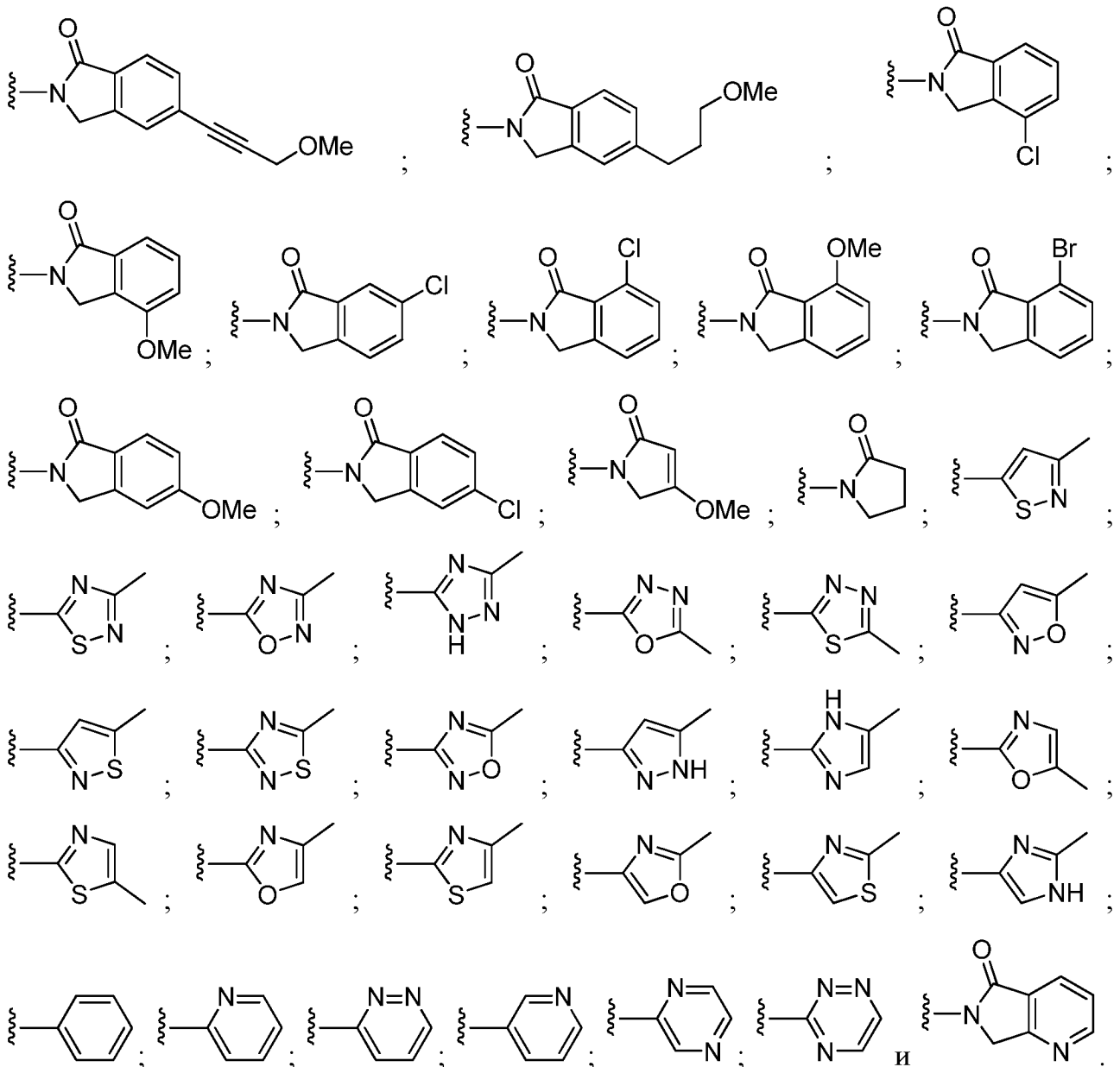


R₂₁ в ULM-k представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

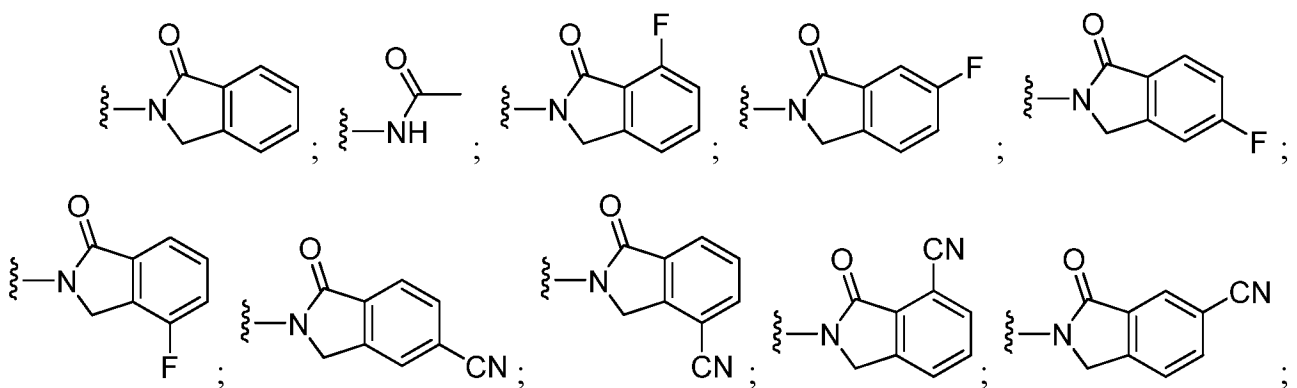
R₂₂ в ULM-k представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси или галогеналкил.

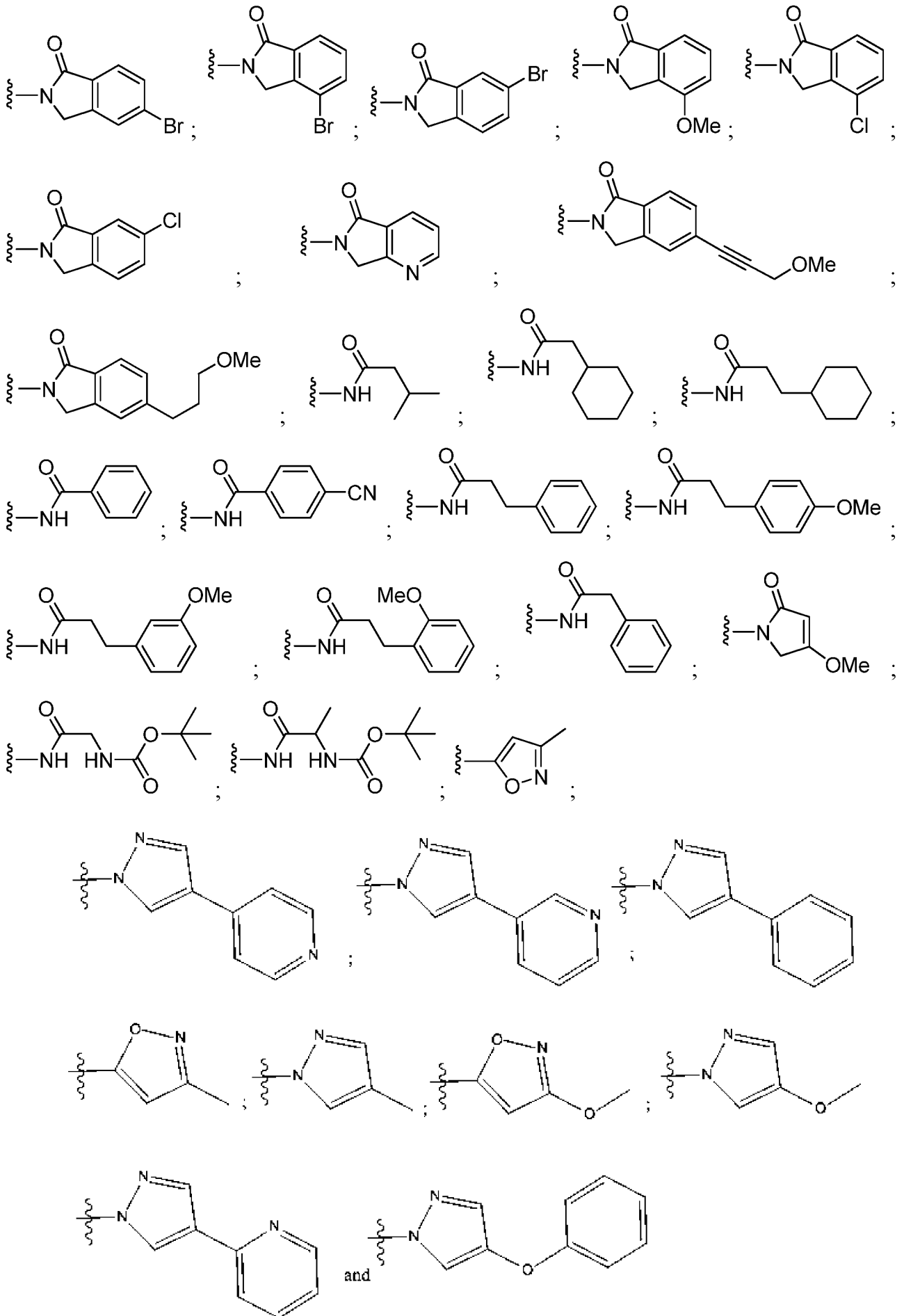
[00155] В любом варианте осуществления, описанном в данном документе, R₁₁ в ULM-j или в ULM-k выбран из группы, состоящей из



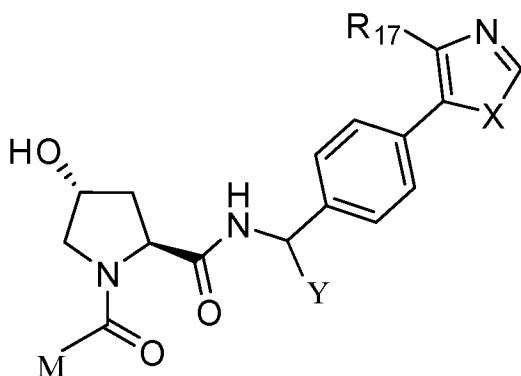


[00156] В определенных вариантах осуществления R₁₁ в ULM-j или в ULM-k выбран из группы, состоящей из





[00157] В определенных вариантах осуществления ULM (или ULM' в случае его присутствия) представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-1,

где

X в ULM-1 представляет собой O или S;

Y в ULM-1 представляет собой H, метил или этил;

R₁₇ в ULM-1 представляет собой H, метил, этил, гидроксиметил или циклопропил;

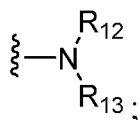
M в ULM-1 представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно

замещенный гетероарил, , или ;

R₉ в ULM-1 представляет собой H;

R₁₀ в ULM-1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гидроксиалкил, необязательно замещенный тиаалкил или циклоалкил;

R₁₁ в ULM-1 представляет собой необязательно замещенную гетероароматическую группу, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный арил или

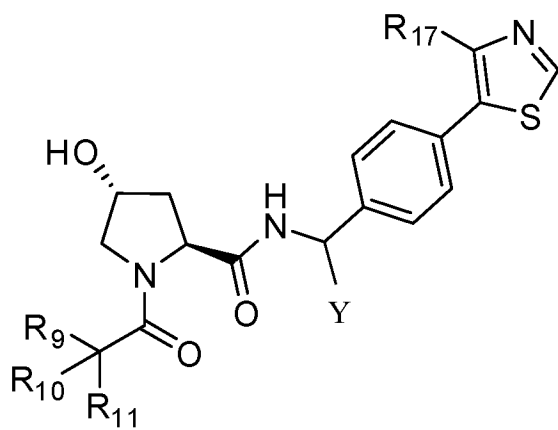


необязательно замещенный арил или

R₁₂ в ULM-1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

R₁₃ в ULM-1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкилкарбонил, необязательно замещенный аралкилкарбонил, необязательно замещенный арилкарбонил, необязательно замещенный (гетероциклил)карбонил или необязательно замещенный аралкил; необязательно замещенный (оксоалкил)карбамат.

[00158] В некоторых вариантах осуществления каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-m,

где

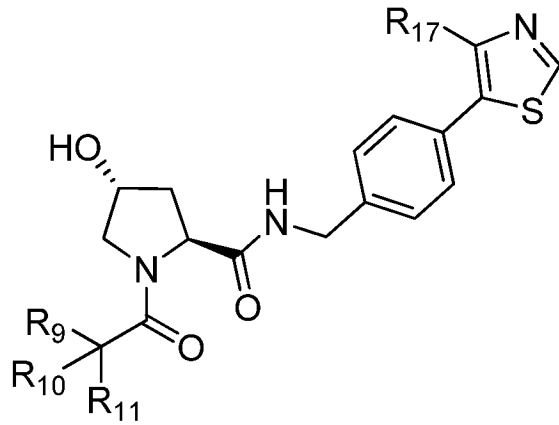
Y в ULM-m представляет собой H, метил или этил;

R₉ в ULM-m представляет собой H;

R₁₀ представляет собой изопропил, трет-бутил, втор-бутил, циклопентил или циклогексил;

R₁₁ в ULM-m представляет собой необязательно замещенный амид, необязательно замещенный изоиндолинон, необязательно замещенный изооксазол, необязательно замещенные гетероциклилы.

[00159] В других предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-n,

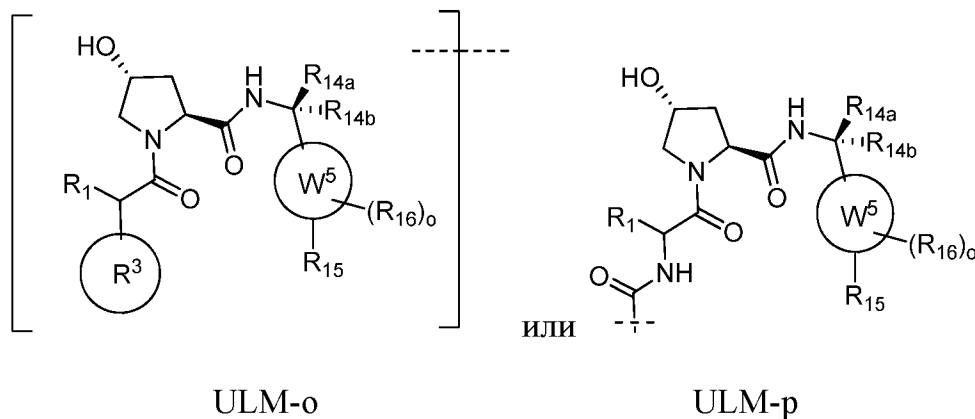
где:

R₁₇ в ULM-n представляет собой метил, этил или циклопропил; и

R₉, R₁₀ и R₁₁ в ULM-n являются такими, как определено выше. В других случаях R₉ представляет собой H; и

R₁₀ в ULM-n представляет собой H, алкил или циклоалкил (предпочтительно, изопропил, трет-бутил, втор-бутил, циклопентил или циклогексил).

[00160] В других предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



ULM-o

ULM-p

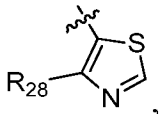
или представлен его фармацевтически приемлемой солью, где:

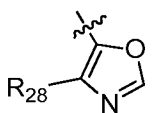
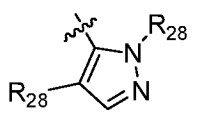
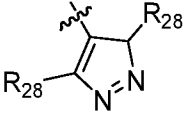
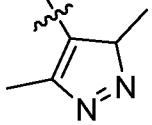
R₁ представляет собой H, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

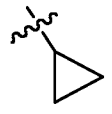


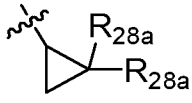
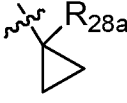
R₃ представляет собой необязательно замещенный 5—6-членный гетероарил;

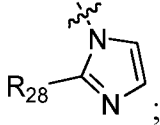
W^5 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил или необязательно замещенный пиридинил;

один из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил (например, фторалкил), необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гидроксилалкил, необязательно замещенный алкиламин, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкилгетероциклоалкил, необязательно замещенный алкоксигетероциклоалкил, COR_{26} , $CONR_{27a}R_{27b}$, $NHCOR_{26}$ или $NHCH_3COR_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—6-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил, где спирогетероциклоалкил не является эпоксидом или азиридином;

R_{15} представляет собой CN, необязательно замещенный фторалкил, ,

, , , , необязательно замещенный

 (например, , ,  или , где R_{28a} представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил или фторалкил) или



каждый R_{16} независимо выбран из галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, гидрокси или галогеналкокси;

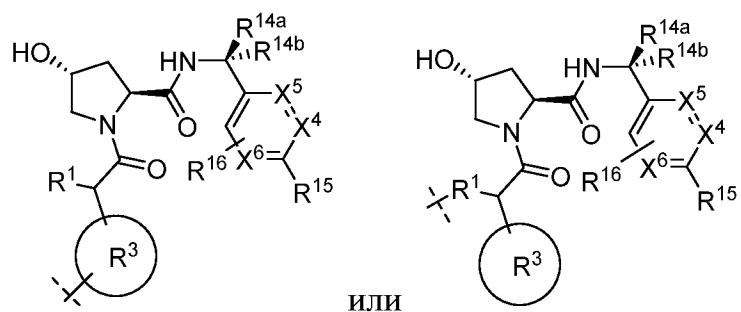
каждый R_{26} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил или $NR_{27a}R_{27b}$;

каждый из R_{27a} и R_{27b} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, или R_{27a} и R_{27b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4—6-членный гетероциклоалкил;

R₂₈ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкиламин, необязательно замещенный гидроксилалкил, амин, необязательно замещенный алкинил или необязательно замещенный циклоалкил; и

o равняется 0, 1 или 2.

[00161] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, ULM представлен формулой:



где

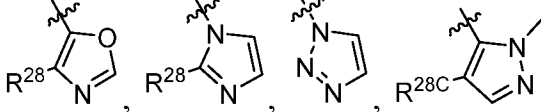
каждый из X⁴, X⁵ и X⁶ выбран из CH и N, где не более 2 представляют собой N;

R¹ представляет собой C1-алкил;

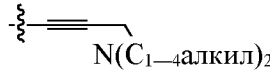

один из R^{14a} и R^{14b} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гидроксилалкил, необязательно замещенный алкиламин, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкилгетероциклоалкил, необязательно замещенный алкоксигетероциклоалкил, COR²⁶, CONR^{27a}R^{27b}, NHCOR²⁶ или NHCH₃COR²⁶; и другой из R^{14a} и R^{14b} представляет собой H; или R^{14a} и R^{14b}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—5-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероцикл, где спирогетероцикл не является эпоксидом или азиридином;

каждый из R_{27a} и R_{27b} независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

q равняется 1, 2, 3 или 4;

R^{15} представляет собой  или CN;

R^{28} представляет собой H, метил, $\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$,

$\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, NH_2 ,  или  ;

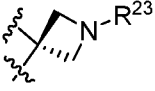
$R^{28\text{C}}$ представляет собой H, метил, фтор или хлор; и

R^{16} представляет собой H, C_{1-4} алкил, фтор, хлор, CN или C_{1-4} алкокси.

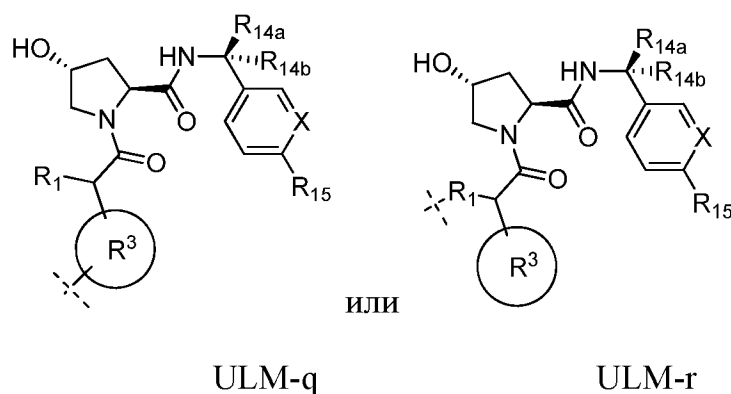
[00162] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ выбраны из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} циклоалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкилоксиалкила, C_{1-4} алкил- $\text{NR}_{27\text{a}}\text{R}_{27\text{b}}$ и $\text{CONR}_{27\text{a}}\text{R}_{27\text{b}}$.

[00163] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один из $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ представляет собой H (например, $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ одновременно представляют собой H).

[00164] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один из $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гидроксилалкил, необязательно замещенный алкиламин, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкилгетероциклоалкил, необязательно замещенный алкоксигетероциклоалкил, COR^{26} , $\text{CONR}^{27\text{a}}\text{R}^{27\text{b}}$, NHCOR^{26} или $\text{NHCH}_3\text{COR}^{26}$. В качестве альтернативы в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, один из $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гидроксилалкил, необязательно замещенный алкиламин, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкилгетероциклоалкил, необязательно замещенный алкоксигетероциклоалкил, COR^{26} , $\text{CONR}^{27\text{a}}\text{R}^{27\text{b}}$, NHCOR^{26} или $\text{NHCH}_3\text{COR}^{26}$; и другой из $R^{14\text{a}}$ и $R^{14\text{b}}$ представляет собой H.

[00165] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R^{14a} и R^{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют , где R^{23} выбран из H, C_{1-4} алкила, $-C(O)C_{1-4}$ алкила.

[00166] В других предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из ULM и ULM', в случае его присутствия, независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:



или представлен его фармацевтически приемлемой солью, где:

X представляет собой CH или N; и

R_1 , R_3 , R_{14a} , R_{14b} и R_{15} в ULM-q и ULM-r являются такими же, как определено для ULM-o и ULM-p.

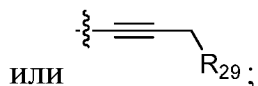
[00167] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, R_1 представляет собой C_{1-6} алкил.

[00168] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, один из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкокси, $(CH_2)_q C_{1-6}$ алкокси, $(CH_2)_q C_{1-6}$ алкокси- C_3-C_7 гетероциклоалкил, $(CH_2)_q OH$, $(CH_2)_q NR_{27a}R_{27b}$, $(CH_2)_q NHCOC_{1-6}$ алкил, C_{3-6} циклоалкил или $NR_{27a}R_{27b}$; каждый R_{26} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или $NR_{27a}R_{27b}$; каждый из R_{27a} и R_{27b} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; и q равняется 1, 2, 3 или 4.

[00169] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, один из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный C_{1-4} алкиламин, $(CH_2)_q C_{1-4}$

галкокси, $(\text{CH}_2)_q\text{C}_{1-6}$ алкокси- $\text{C}_3\text{-C}_7$ гетероциклоалкил, $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $(\text{CH}_2)_q\text{NHCOC}_{1-6}$ алкил, C_{3-6} циклоалкил или $\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$; каждый R_{26} независимо представляет собой H , C_{1-4} алкил или $\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$; каждый из R_{27a} и R_{27b} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил; и q равняется 1 или 2.

[00170] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, R_{28} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил, $(\text{CH}_2)_q\text{OC}_{1-6}$ алкил, $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$, $(\text{CH}_2)_q\text{NHCOC}_{1-6}$ алкил

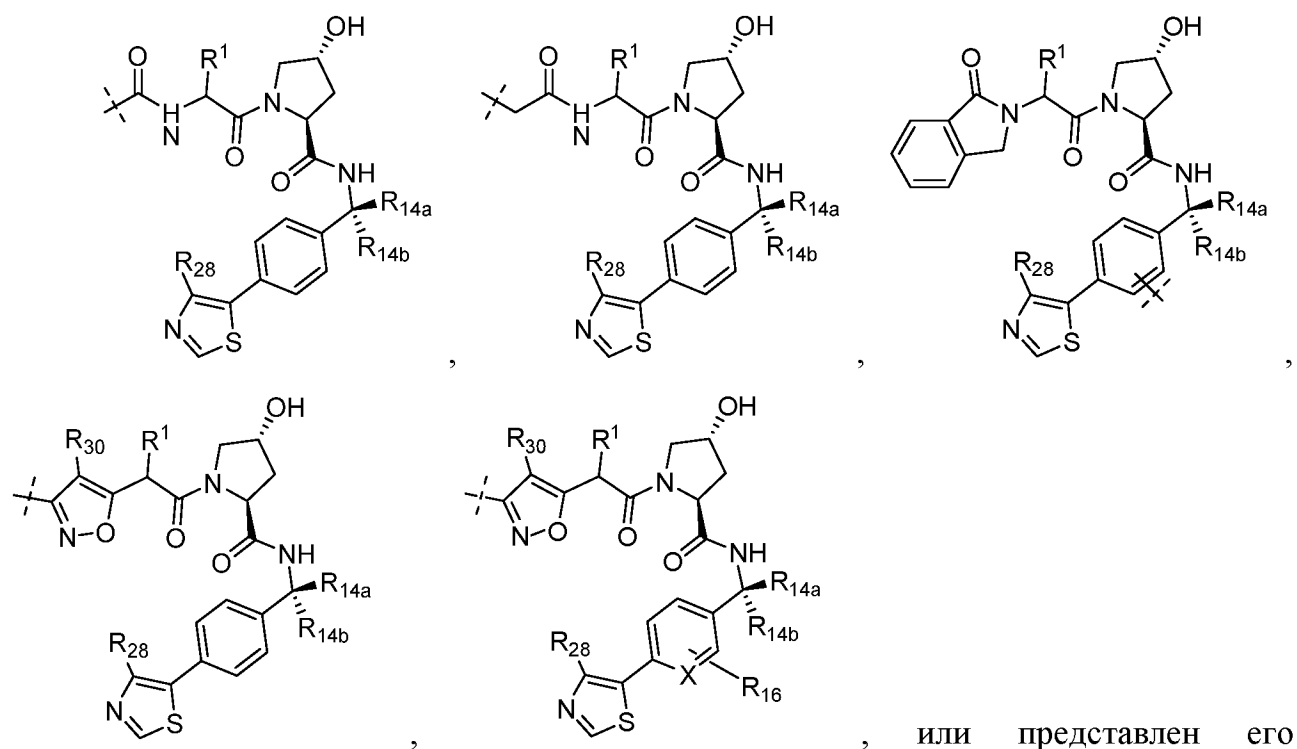


R_{29} представляет собой H , C_{1-6} алкил, $\text{NR}_{27a}\text{R}_{27b}$ или $q\text{NHCOC}_{1-6}$ алкил; и

где q равняется 1 или 2.

[00171] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, R^3 представляет собой изоксазоллил, 4-хлоризоксазоллил, 4-фторизоксазоллил или пиразолил. В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, X представляет собой CH .

[00172] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, ULM соответствует формуле:



фармацевтически приемлемой солью,

где:

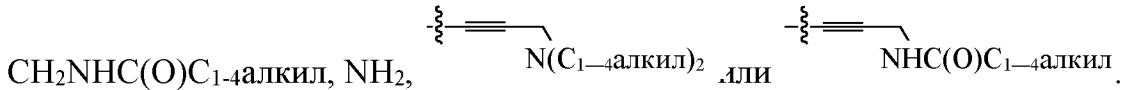
R_1 , R_{14a} и R_{14b} являются такими, как описано в данном документе;

X представляет собой CH или N;

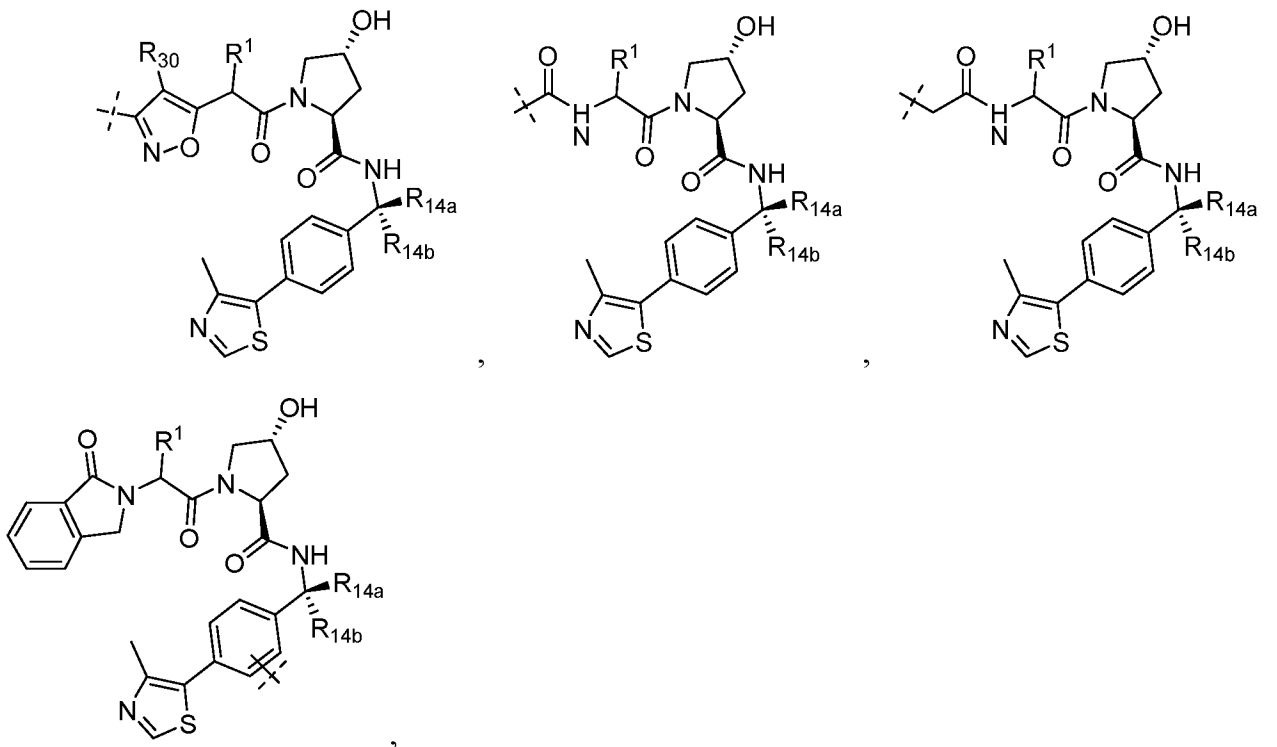
R_{30} представляет собой H, F или Cl;

R^{16} представляет собой H, C_{1-4} -алкил, фтор, хлор, CN или C_{1-4} -алкокси; и

R_{28} представляет собой H, метил, $CH_2N(Me)_2$, CH_2OH , $CH_2O(C_{1-4}$ -алкил),



[00173] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, ULM соответствует формуле:



или представлен его фармацевтически приемлемой солью,

где:

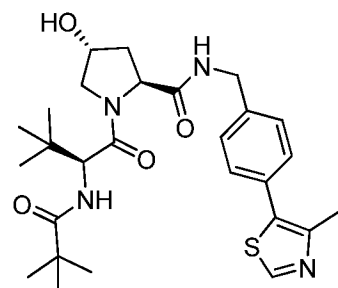
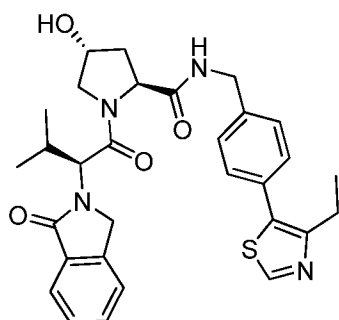
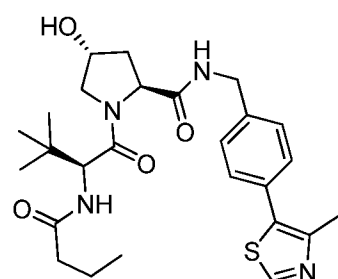
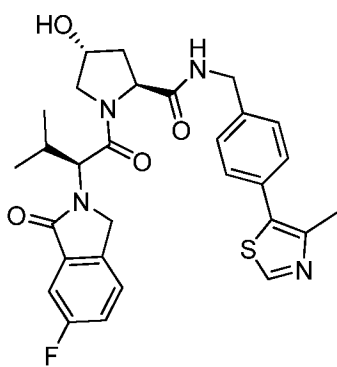
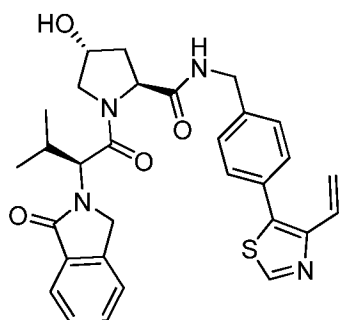
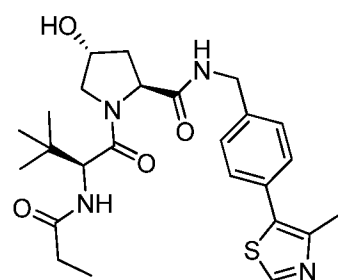
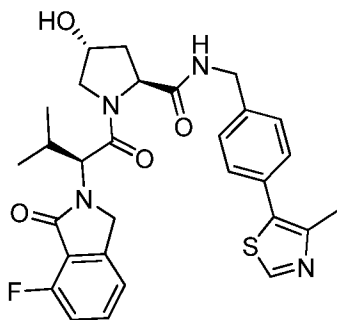
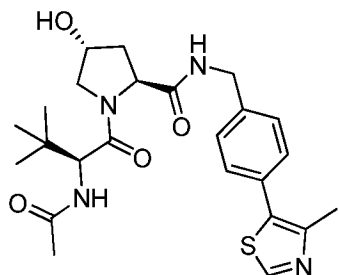
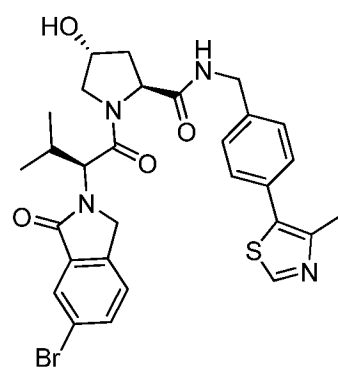
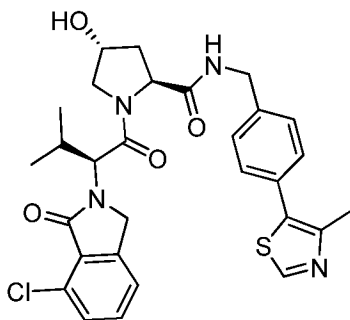
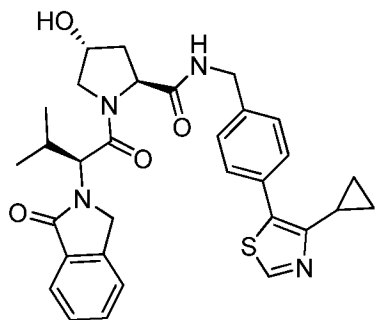
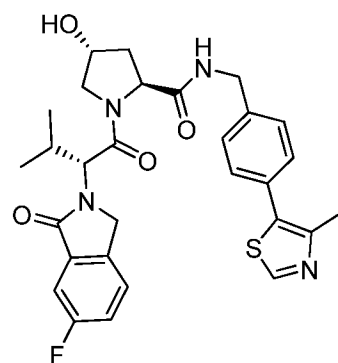
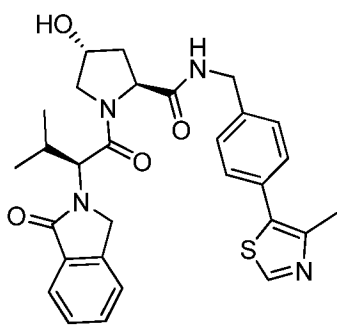
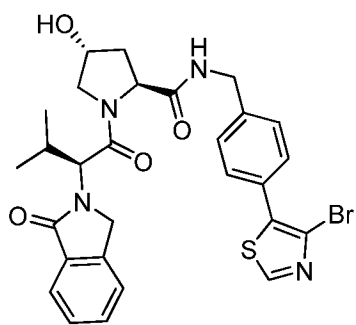
каждый из R_1 , R_{14a} , R_{14b} является таким, как описано в данном документе; и

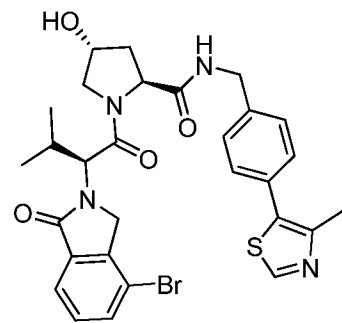
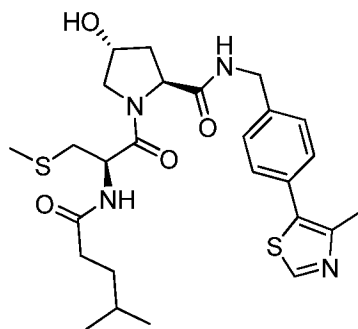
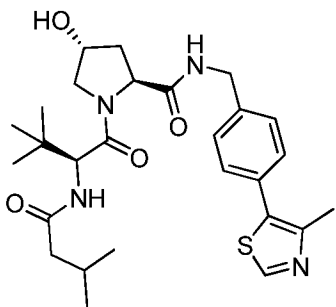
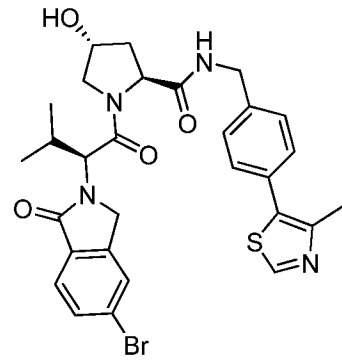
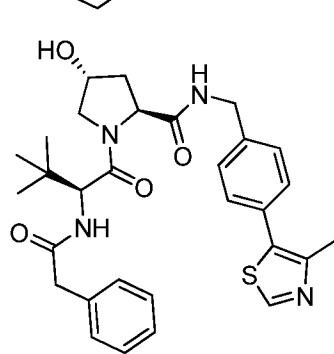
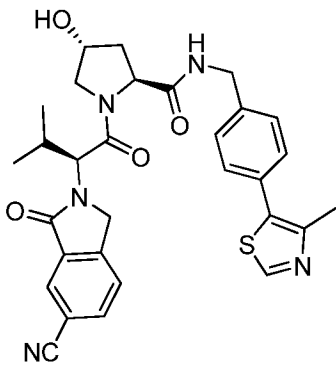
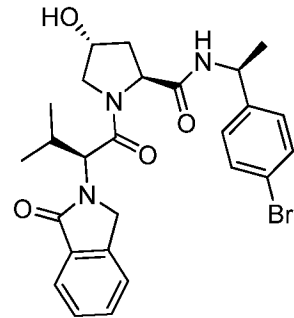
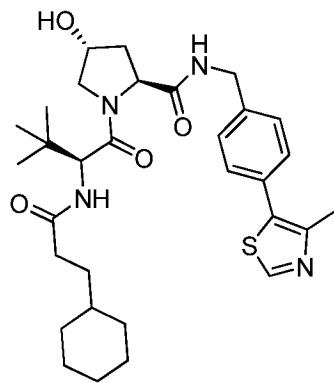
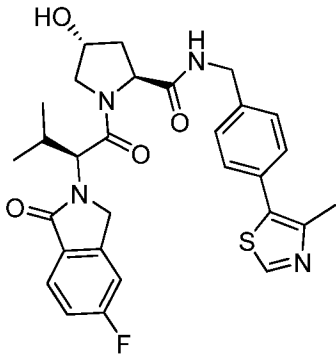
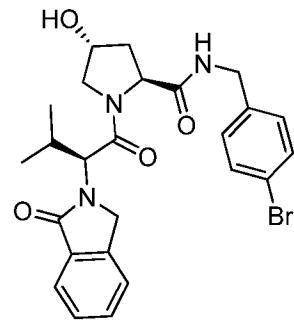
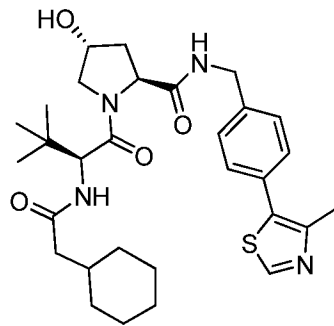
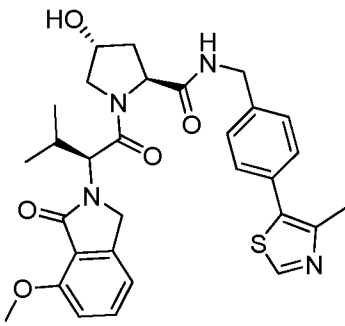
R_{30} представляет собой H, F или Cl.

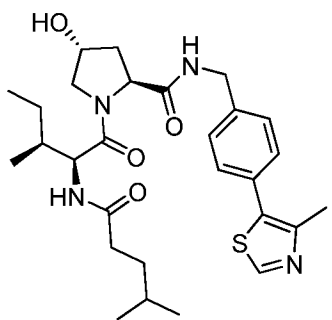
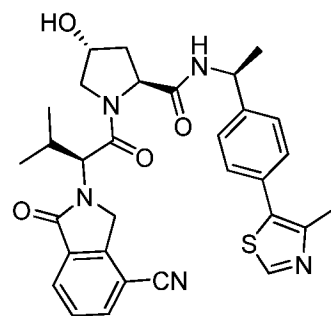
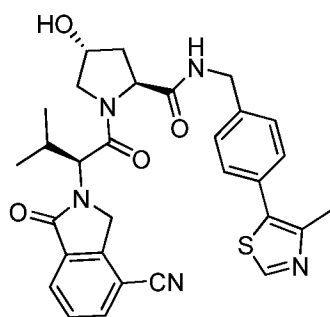
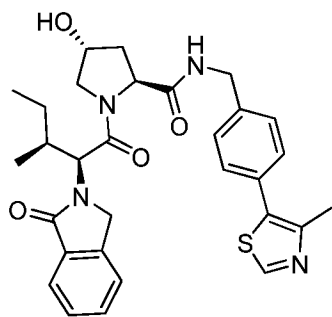
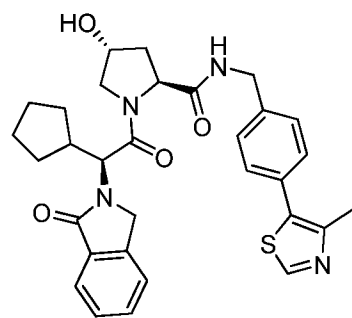
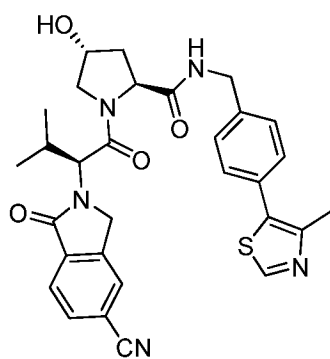
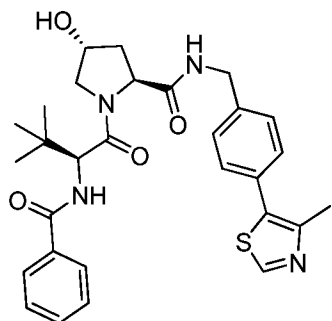
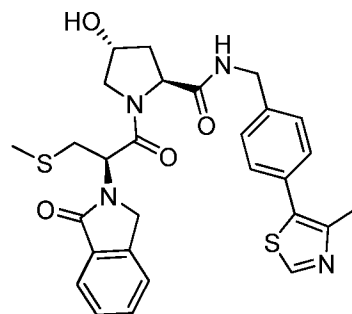
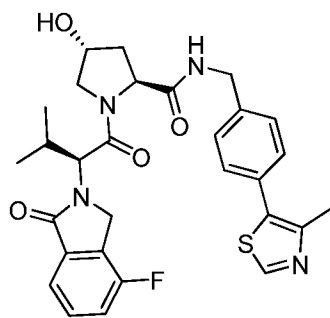
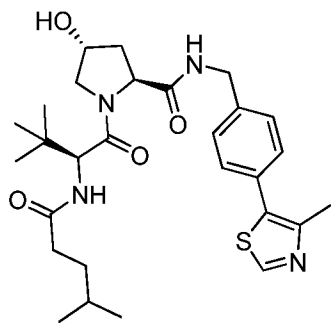
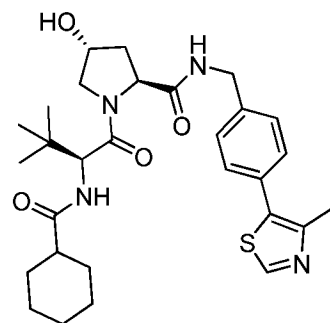
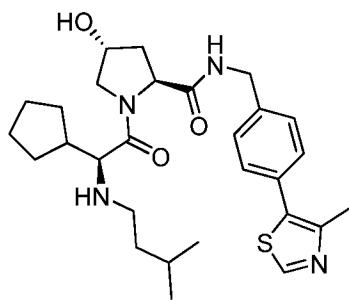
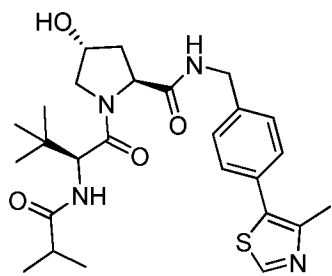
[00174] В любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, ULM (или ULM' в случае его присутствия), как описано в данном

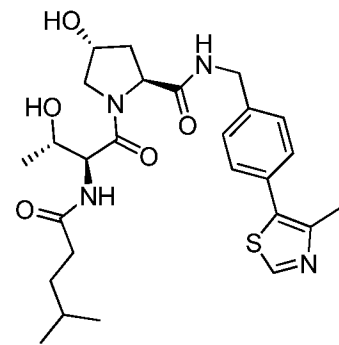
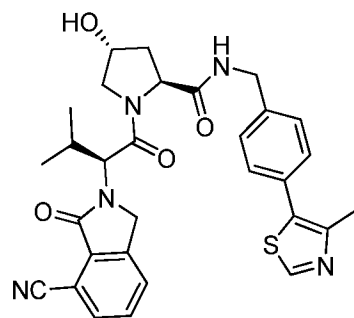
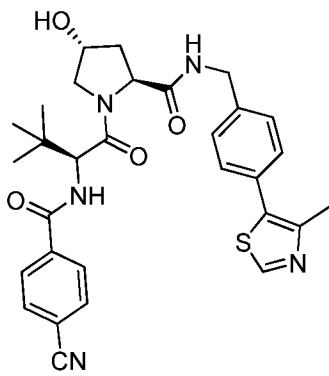
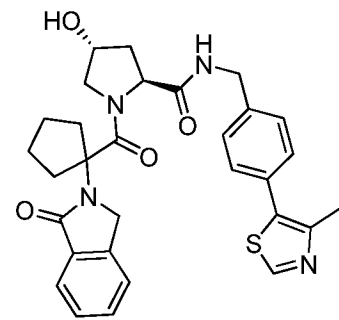
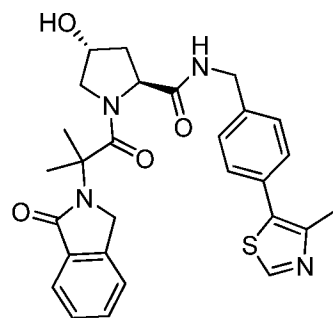
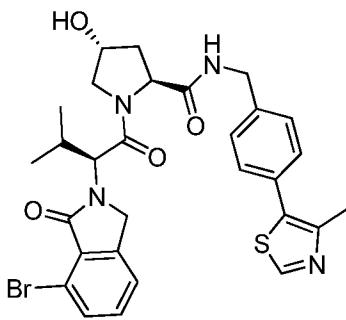
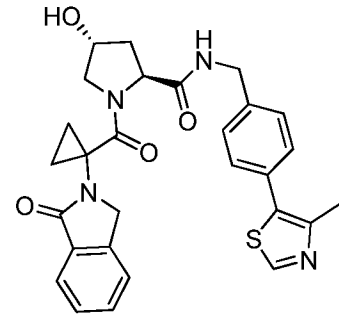
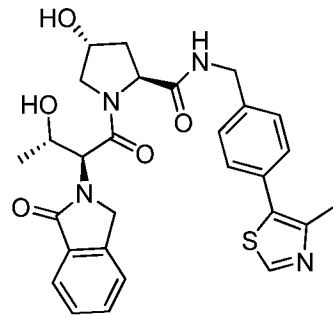
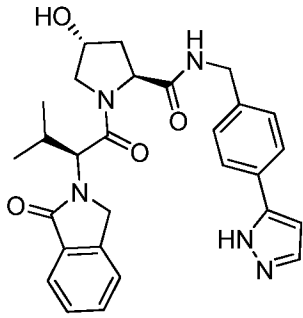
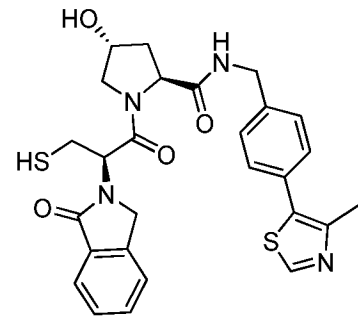
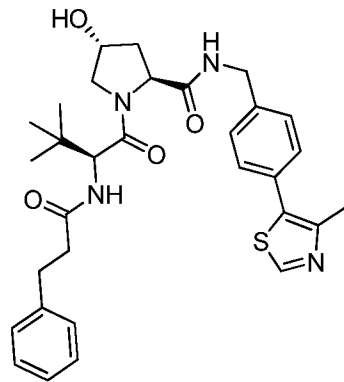
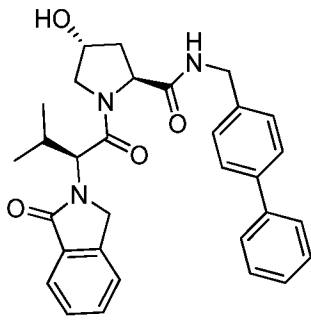
документе, может представлять собой его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, диастереомер, сольват или полиморф. Кроме того, в любом из аспектов или вариантов осуществления, описанных в данном документе, ULM (или ULM' в случае его присутствия), как описано в данном документе, может быть связан с РТМ непосредственно с помощью связи или химического линкера.

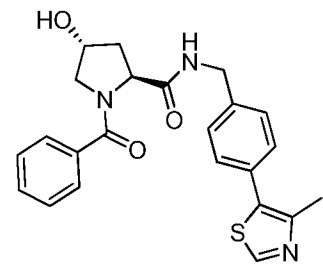
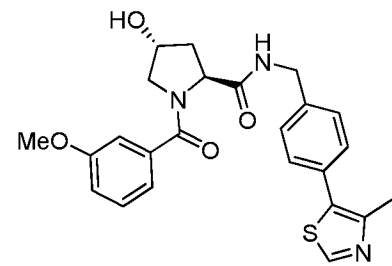
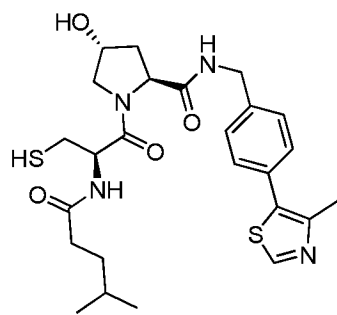
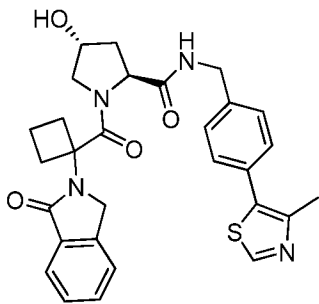
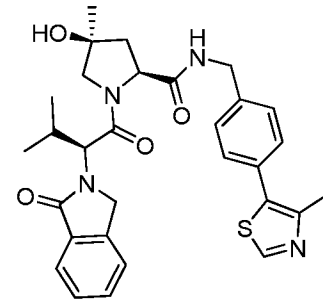
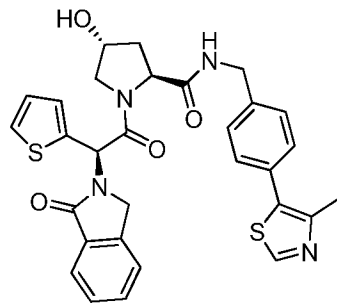
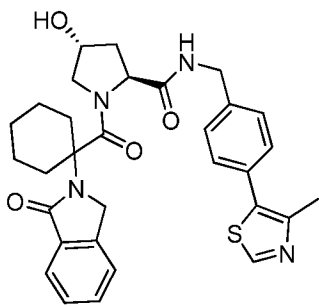
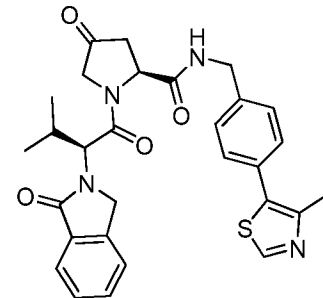
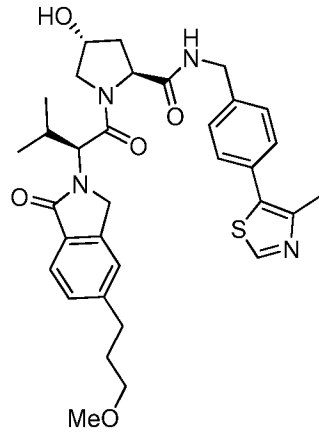
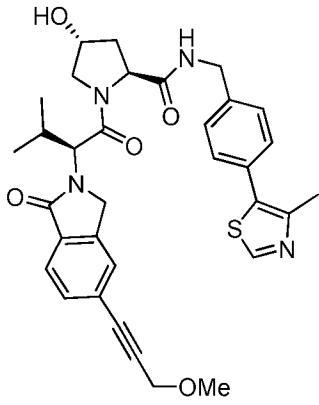
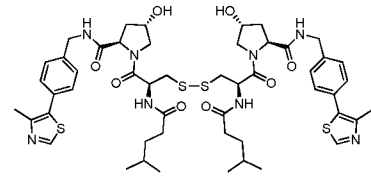
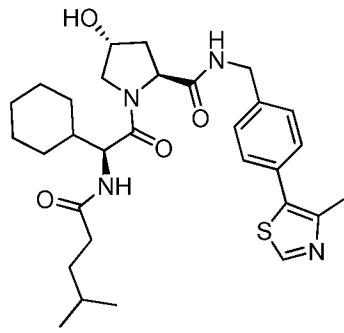
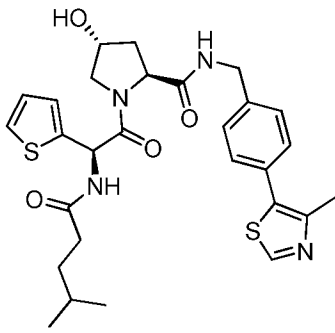
[00175] В определенных аспектах настоящего изобретения фрагмент ULM
выбран из группы, состоящей из

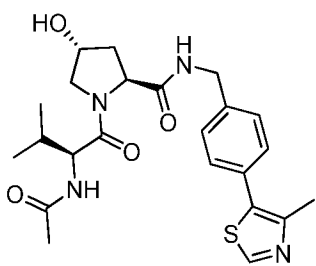
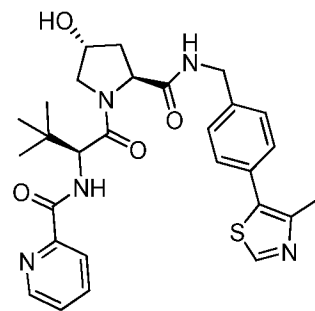
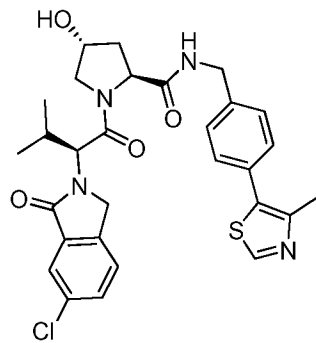
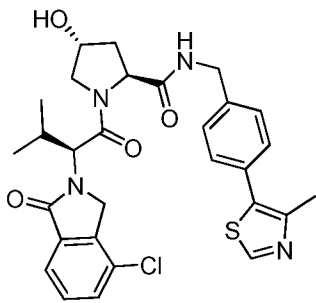
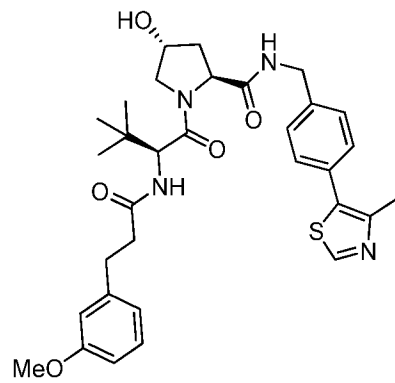
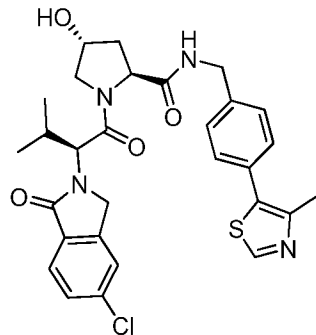
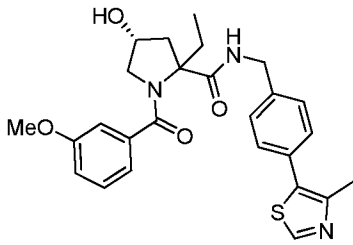
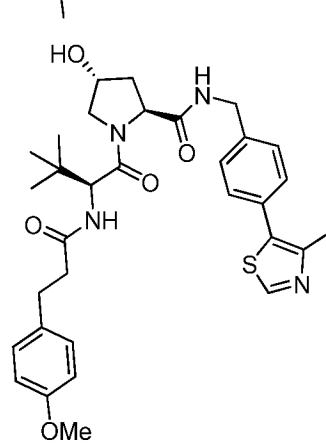
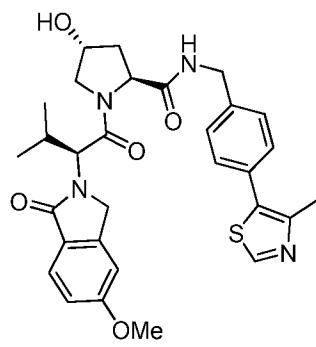
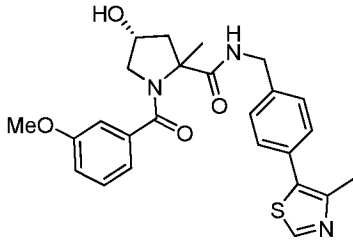
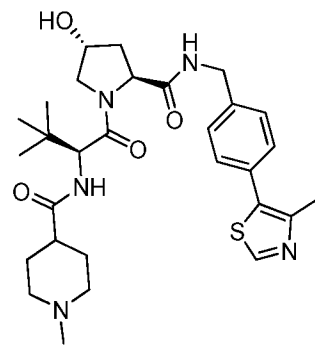
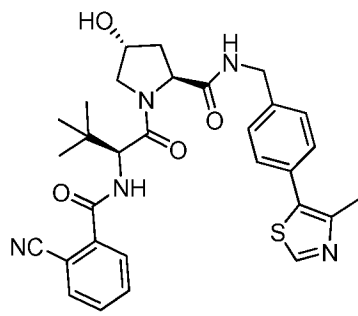
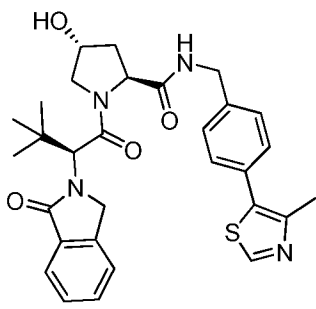


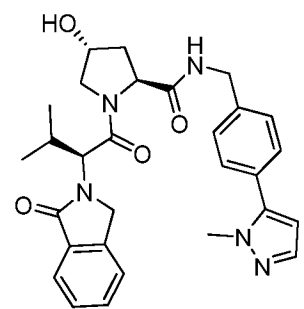
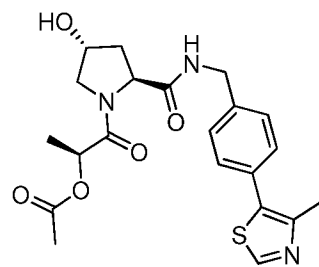
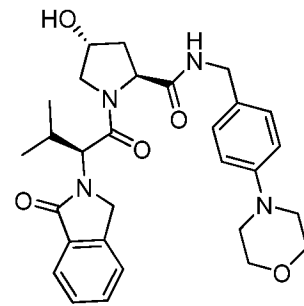
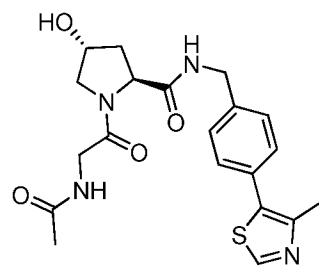
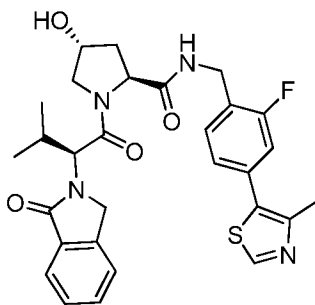
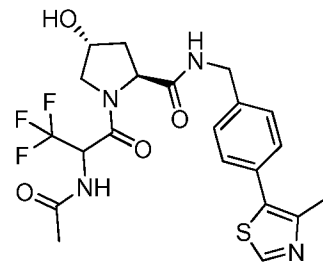
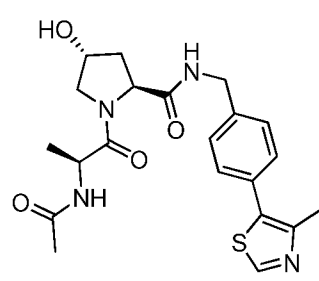
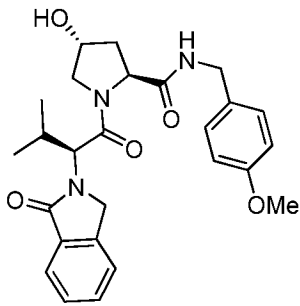
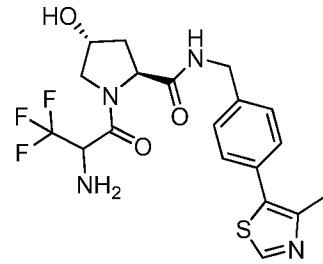
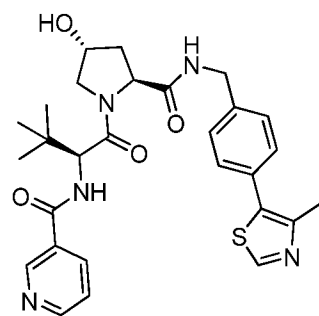
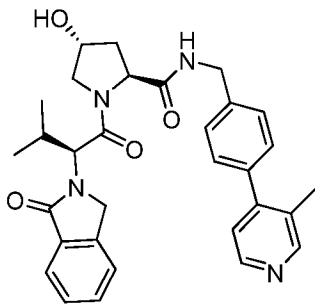
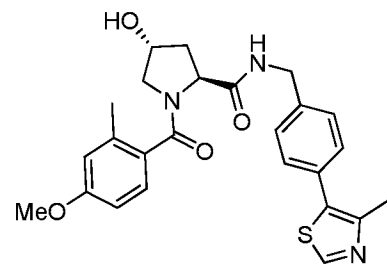
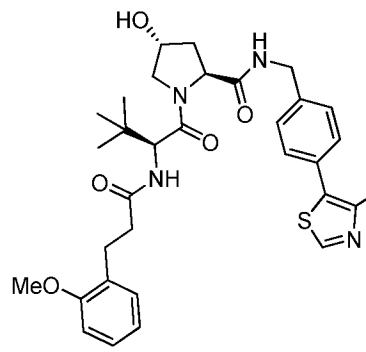
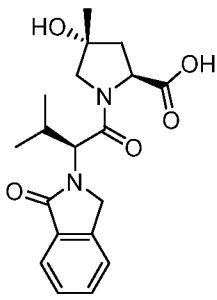


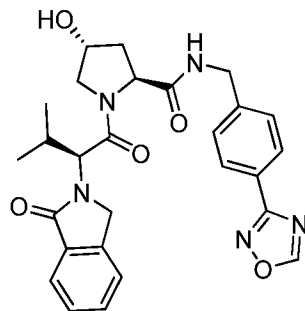
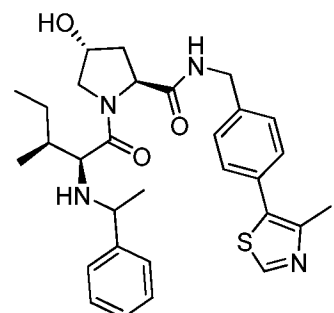
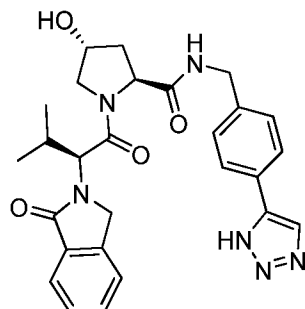
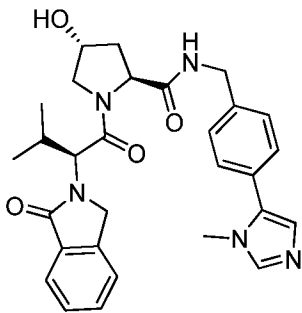
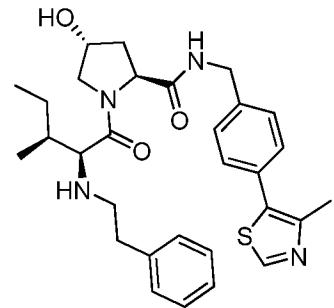
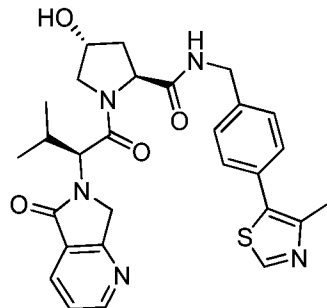
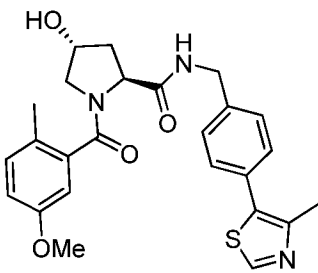
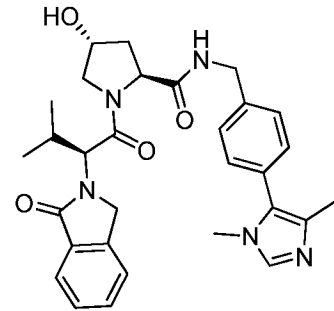
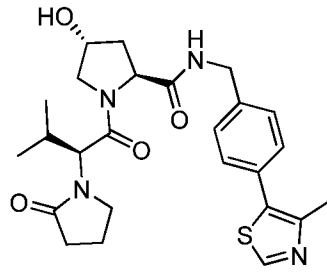
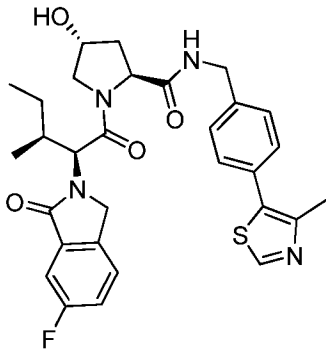
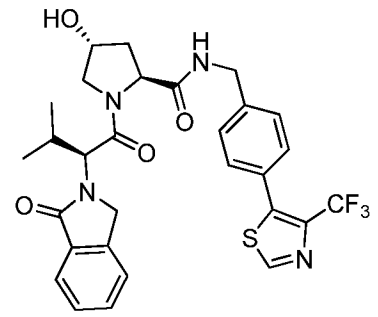
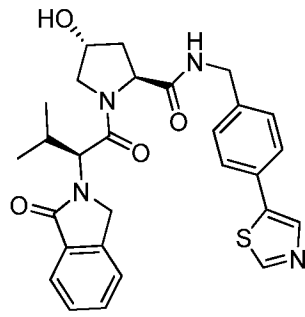
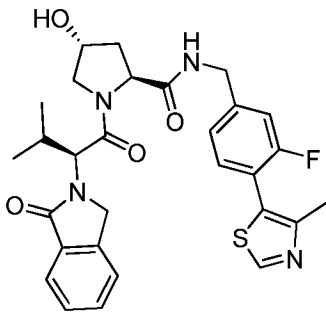


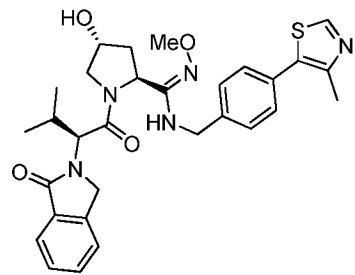
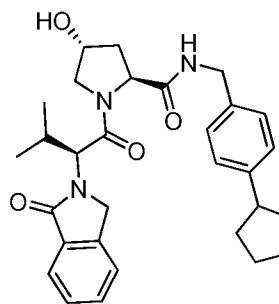
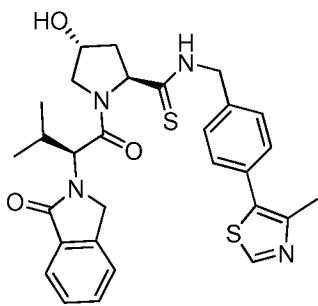
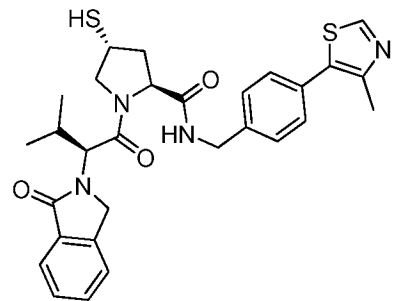
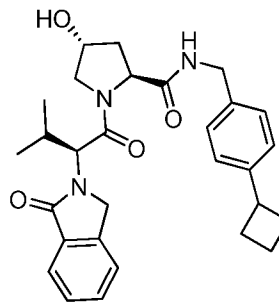
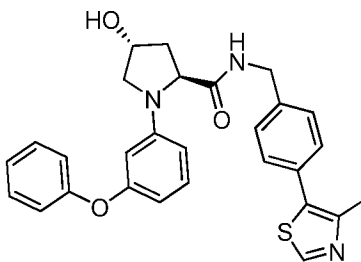
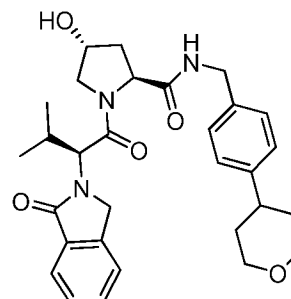
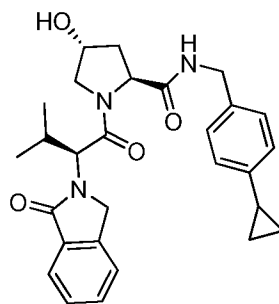
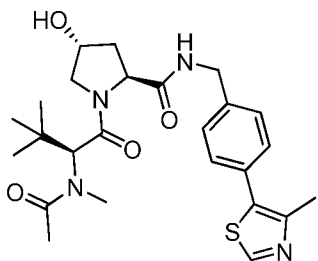
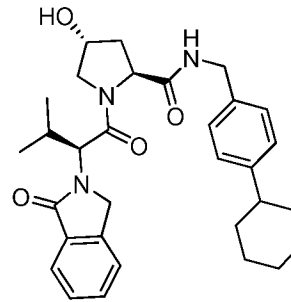
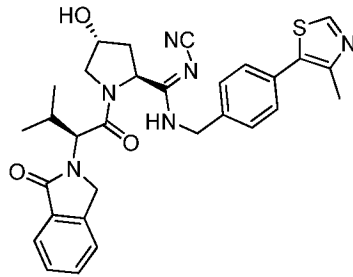
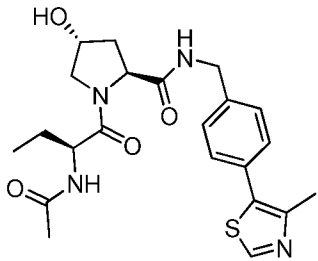
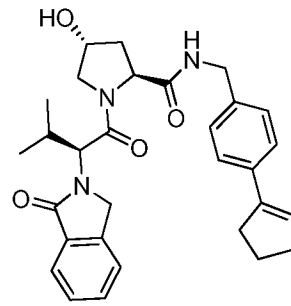
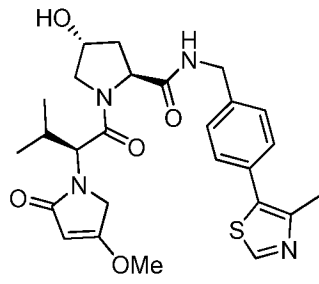
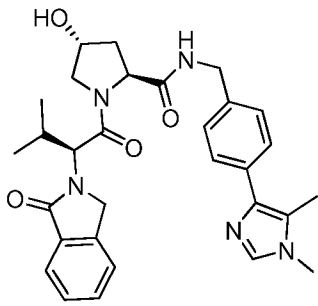


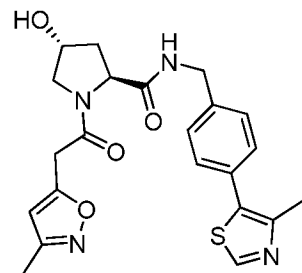
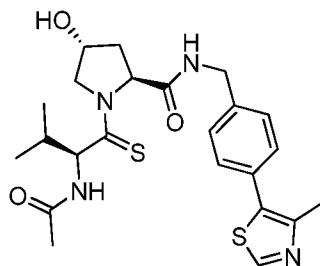
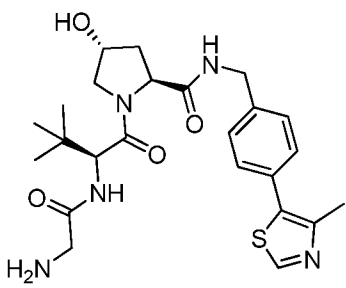
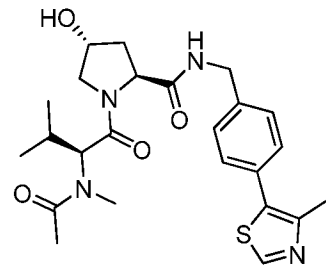
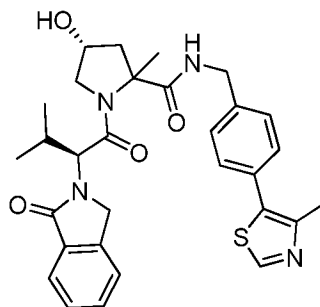
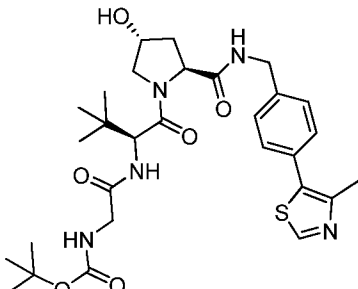
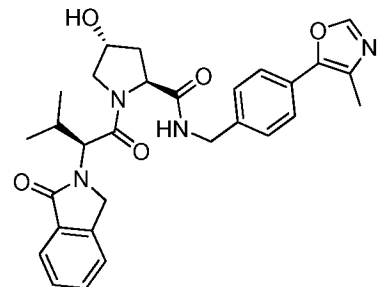
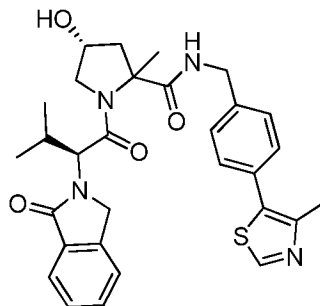
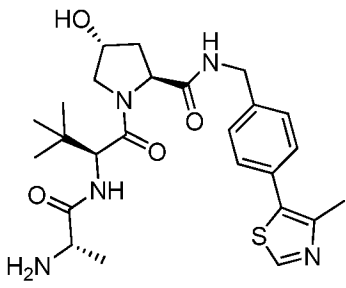
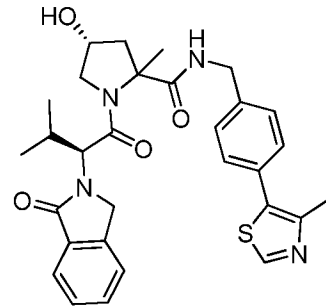
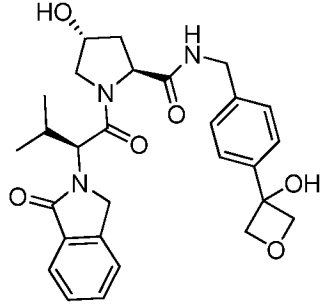
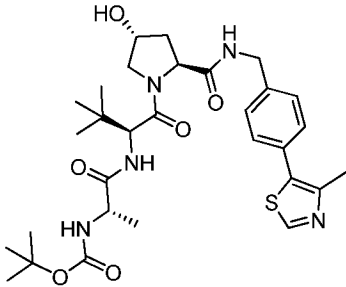
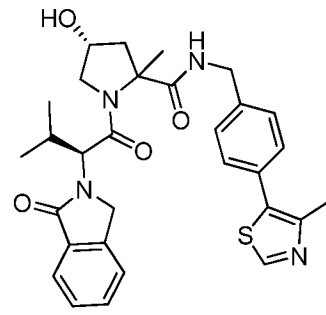
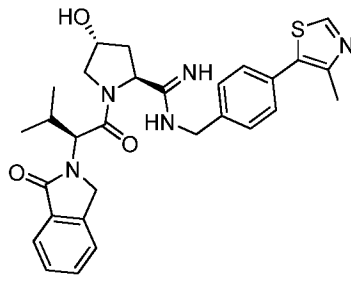
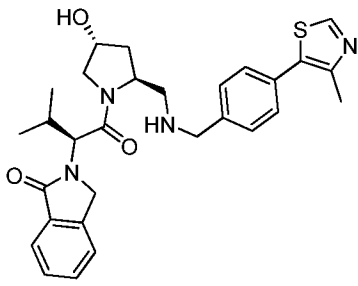


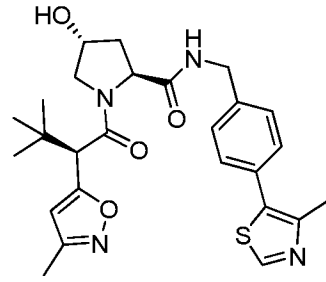
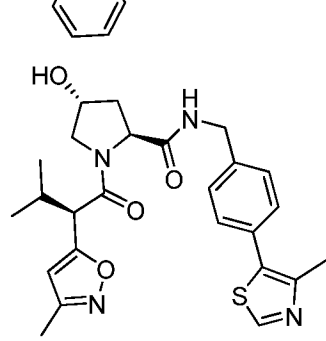
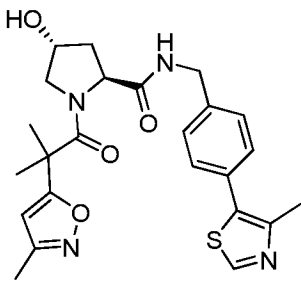
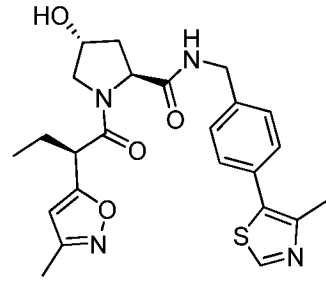
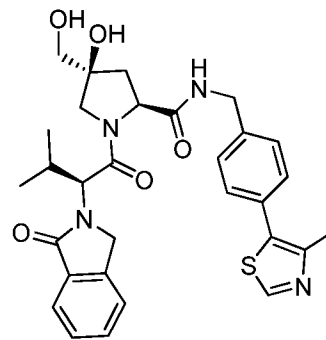
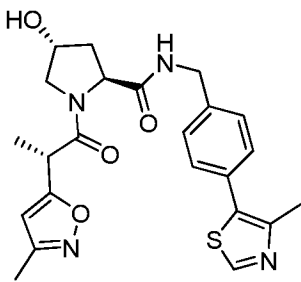
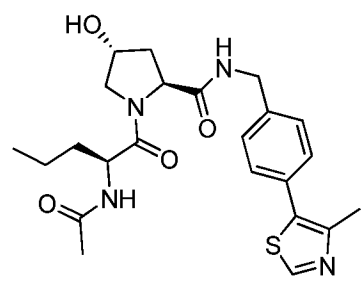
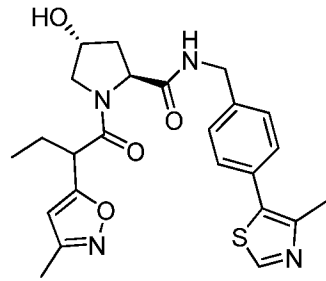
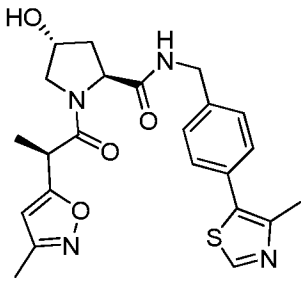
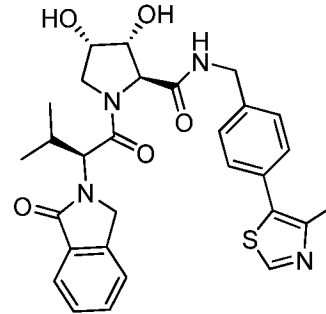
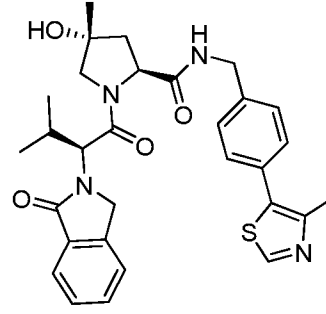
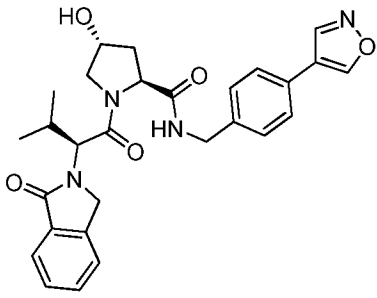
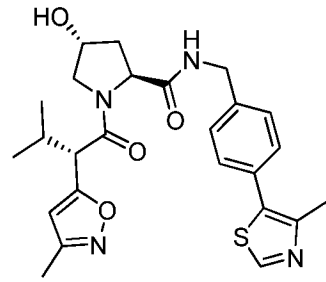
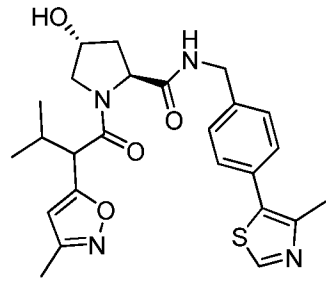
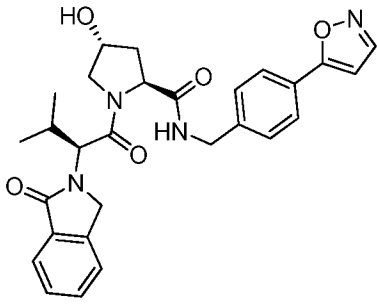


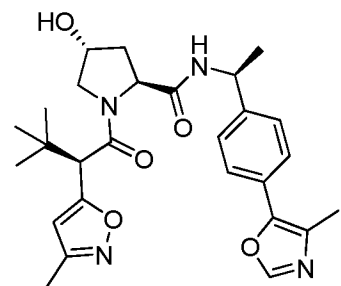
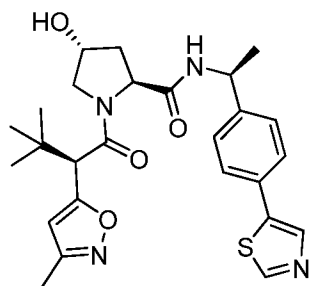
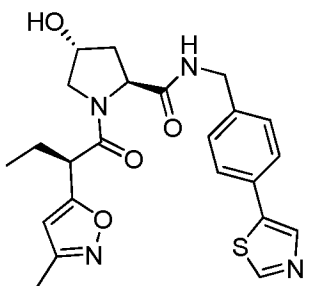
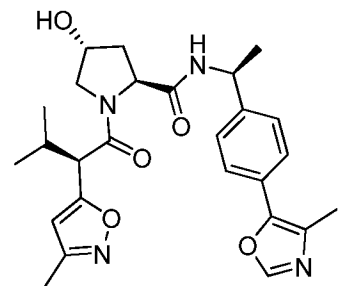
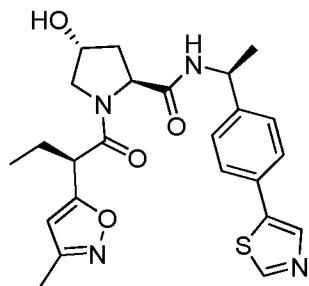
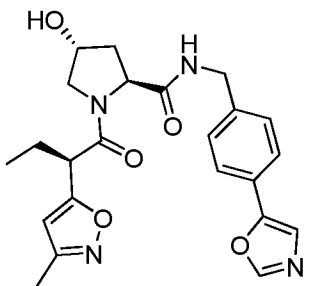
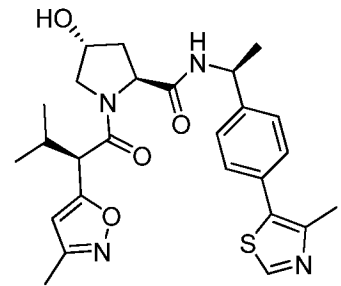
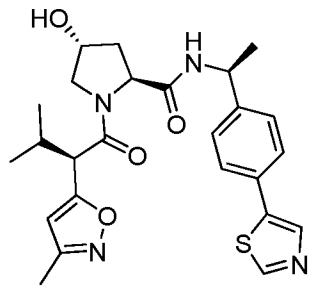
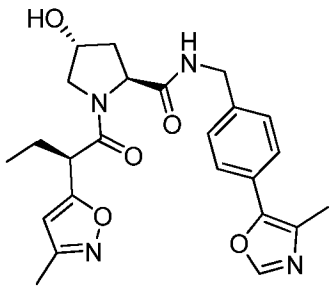
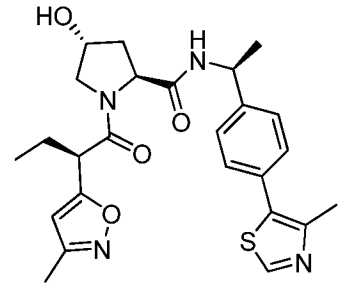
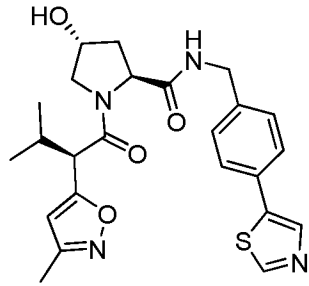
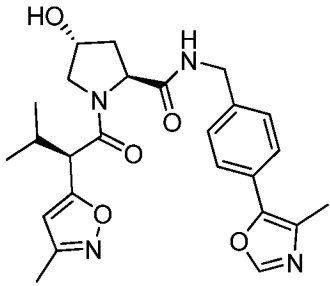
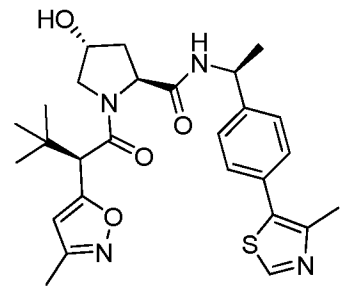
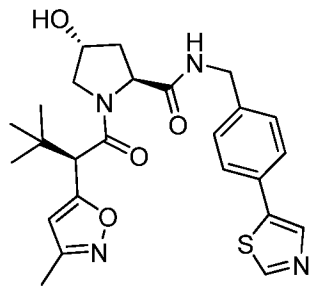
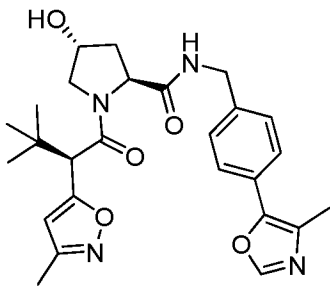


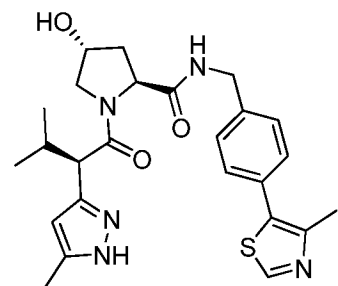
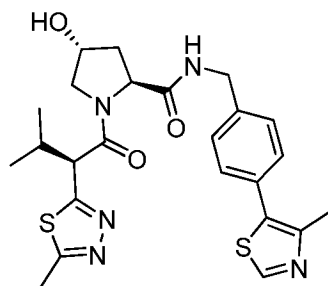
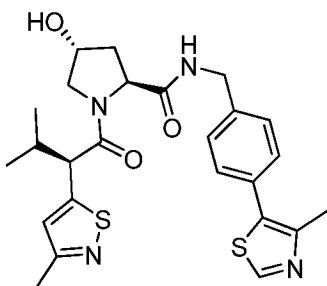
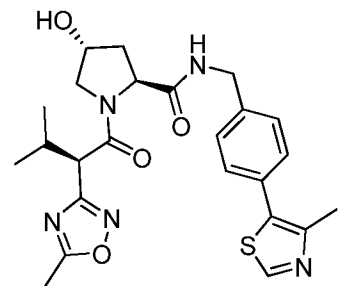
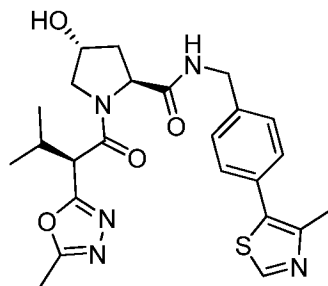
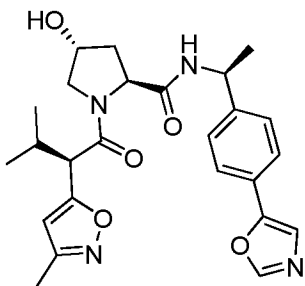
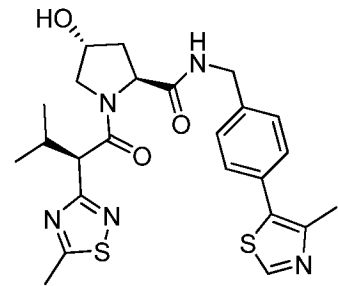
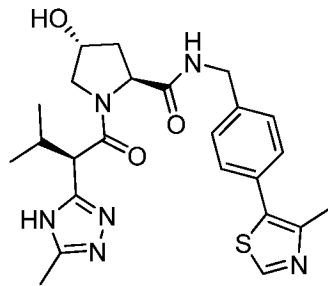
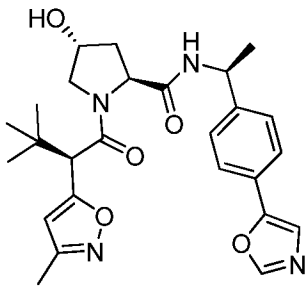
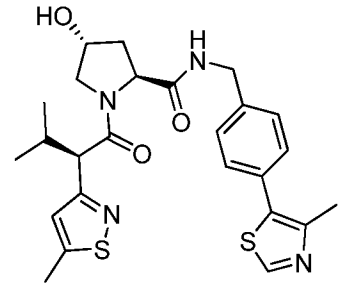
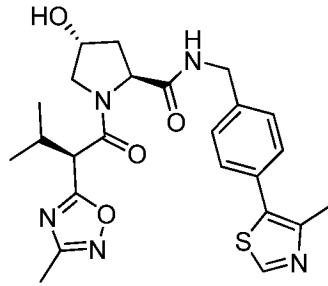
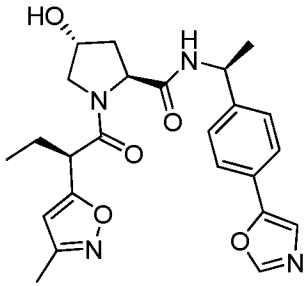
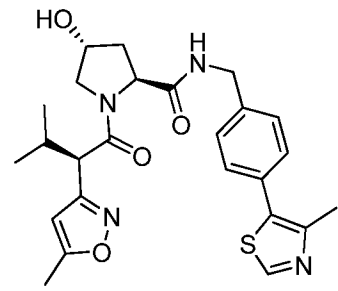
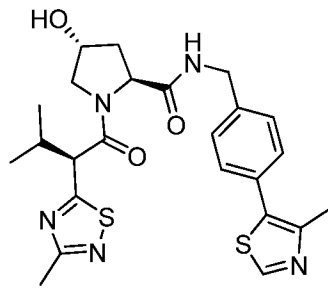
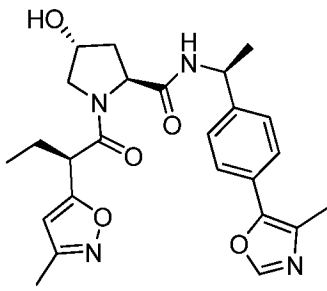


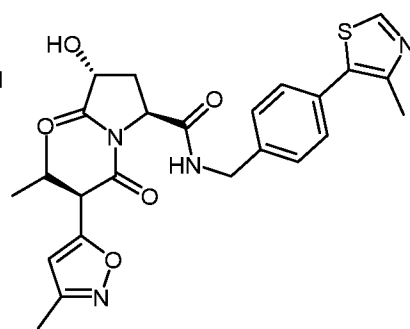
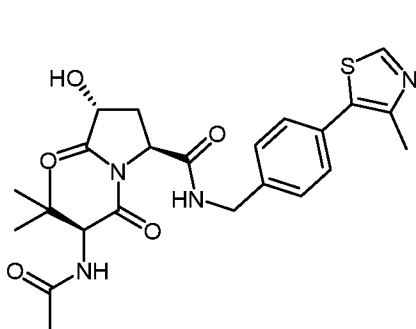
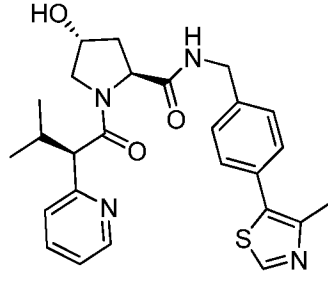
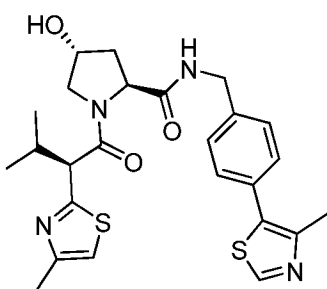
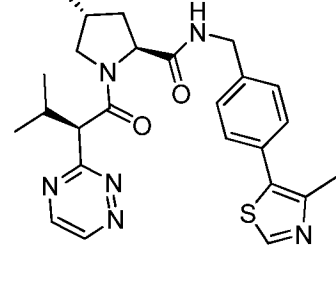
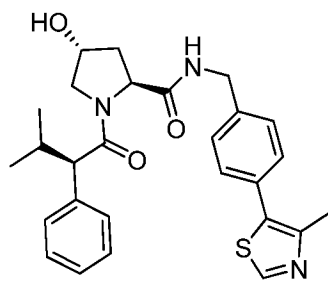
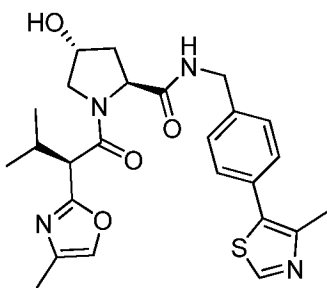
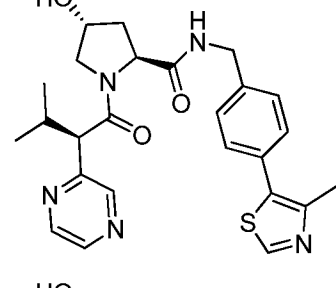
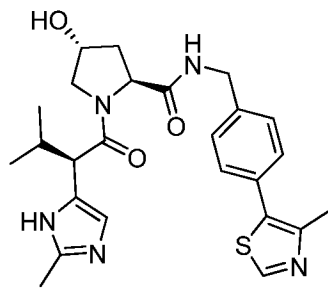
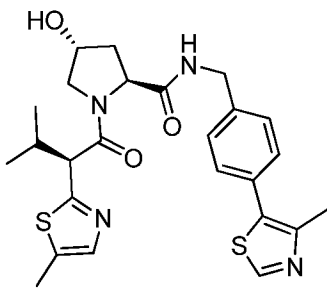
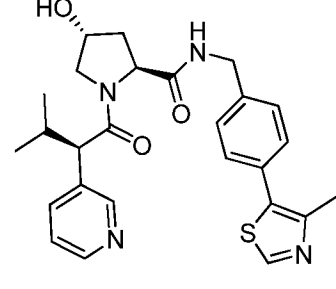
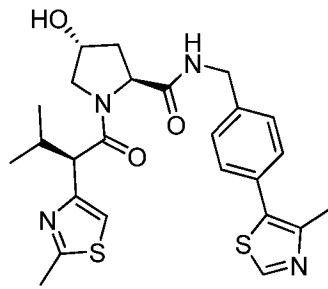
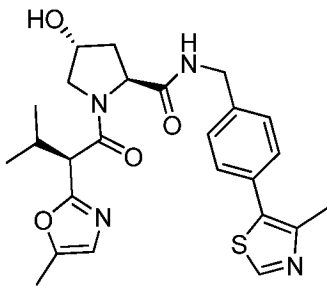
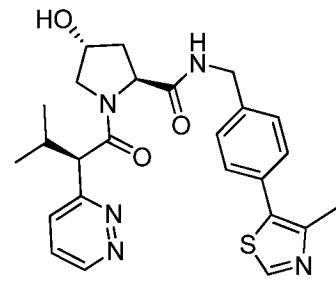
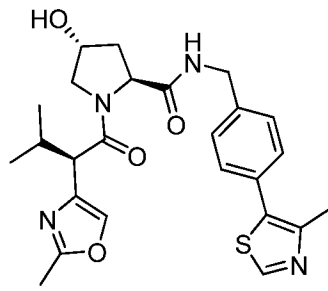
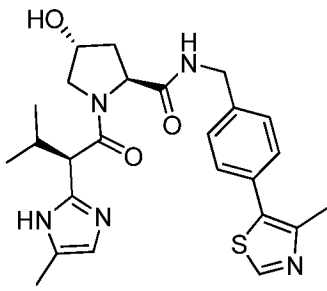


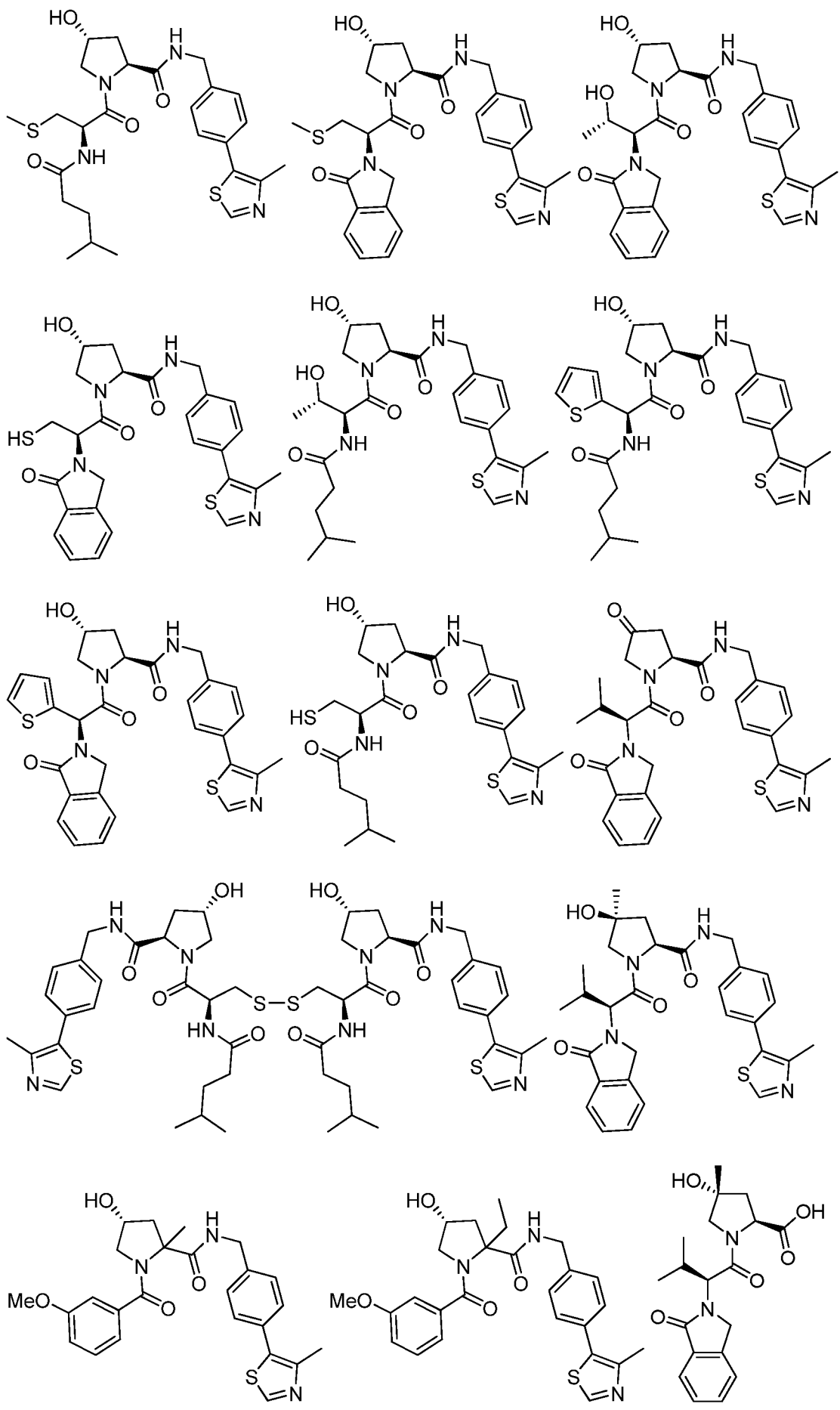


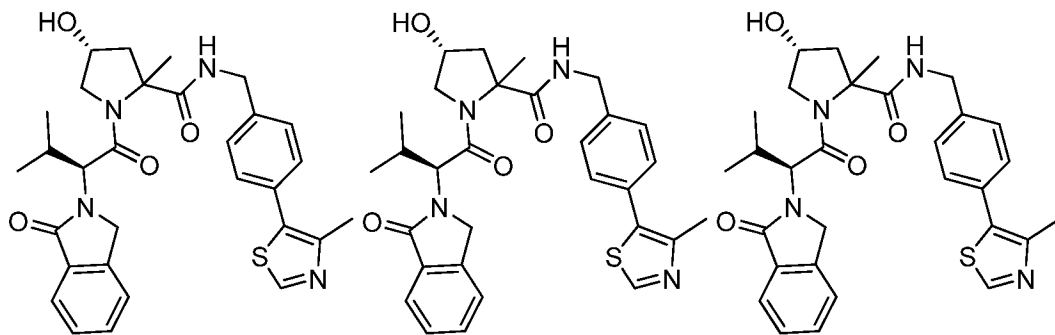
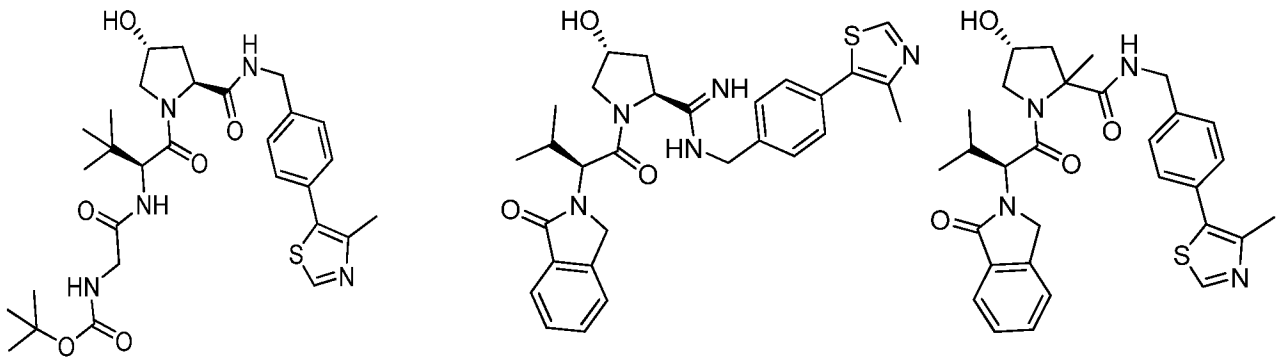
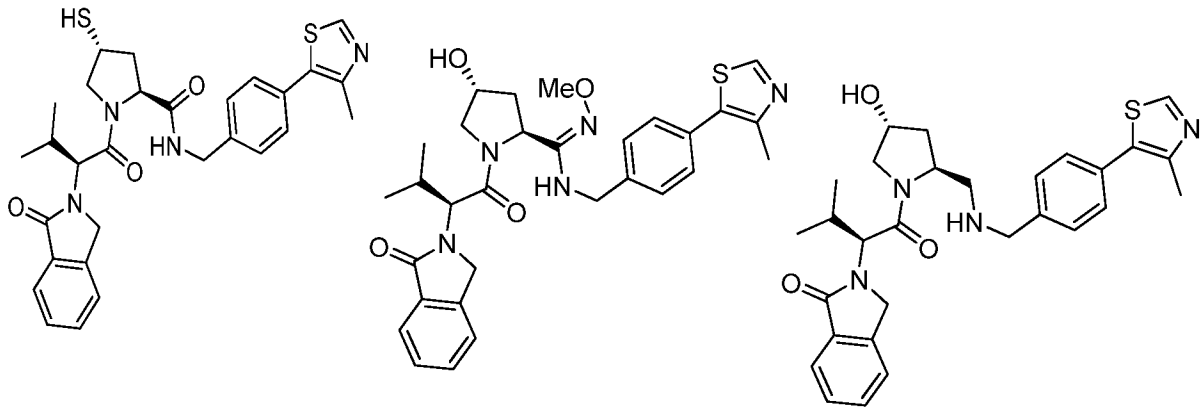
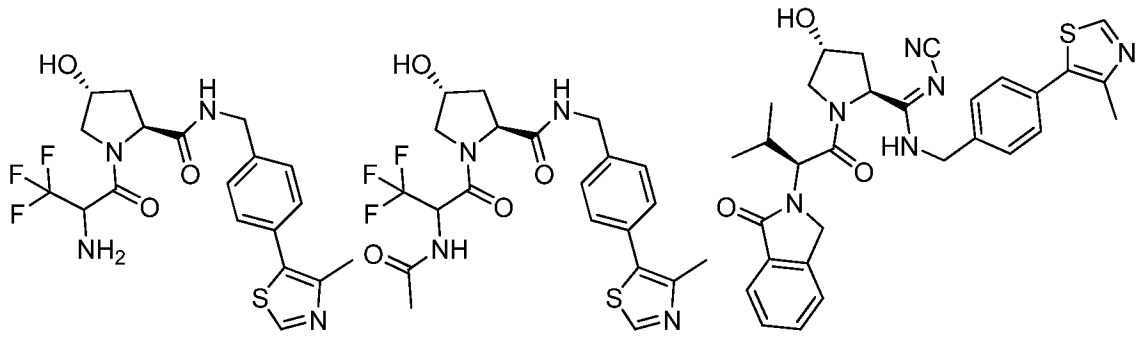


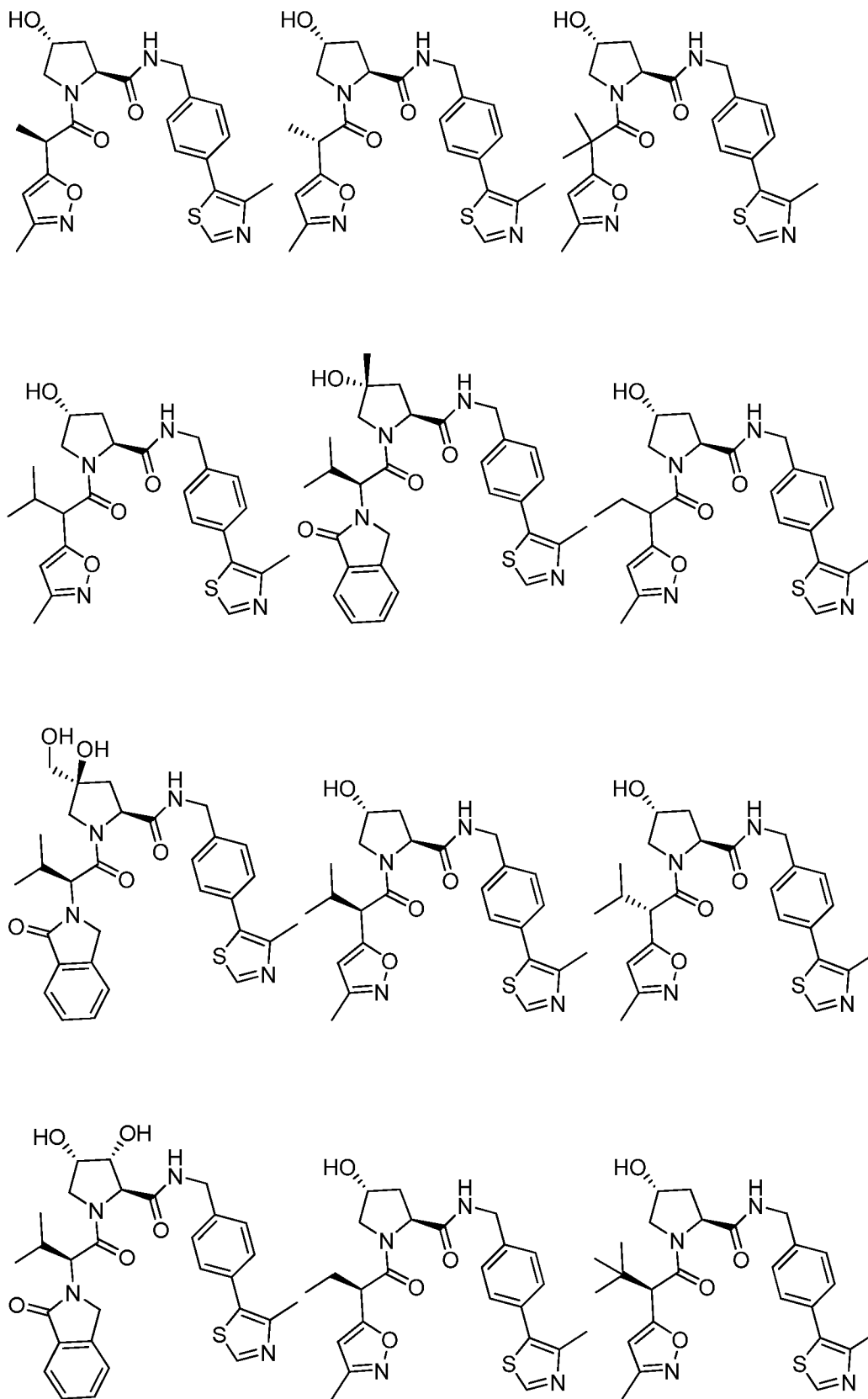


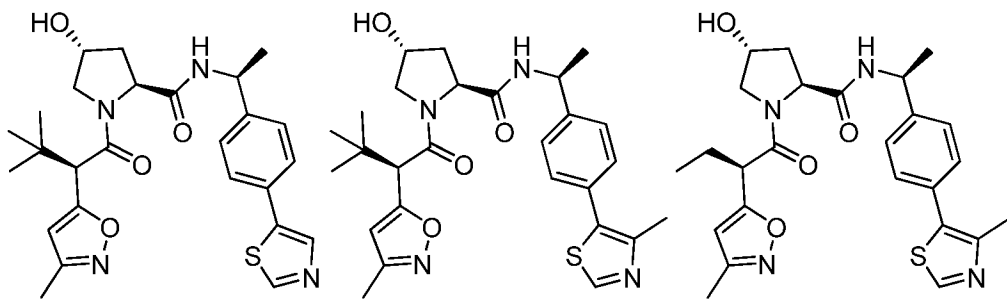
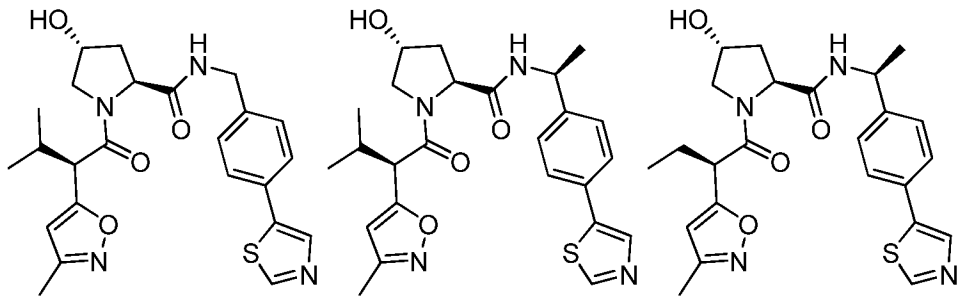
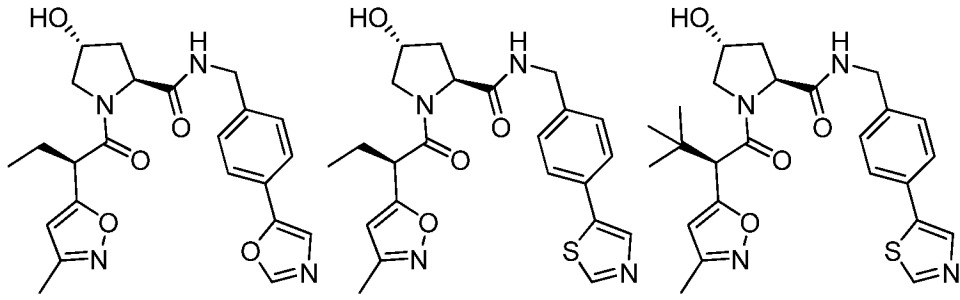
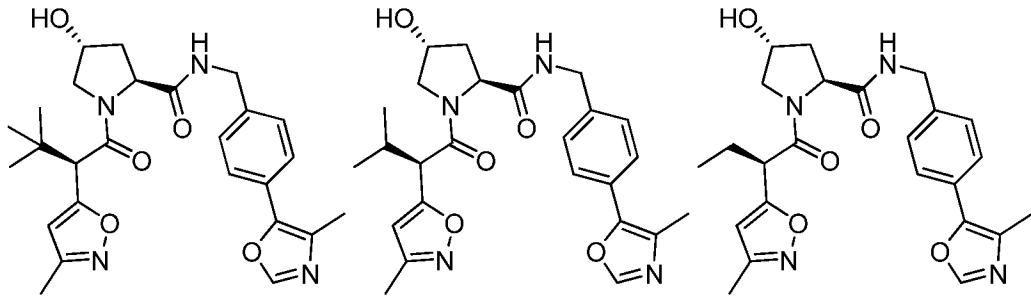


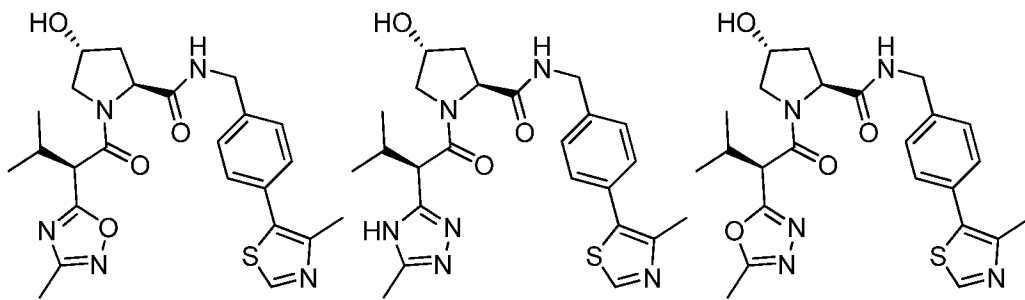
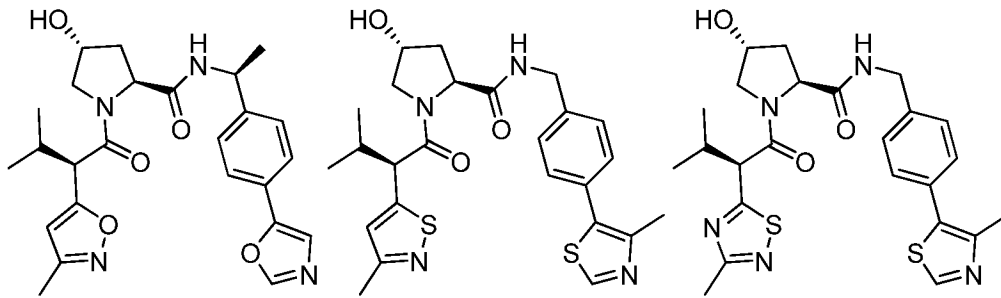
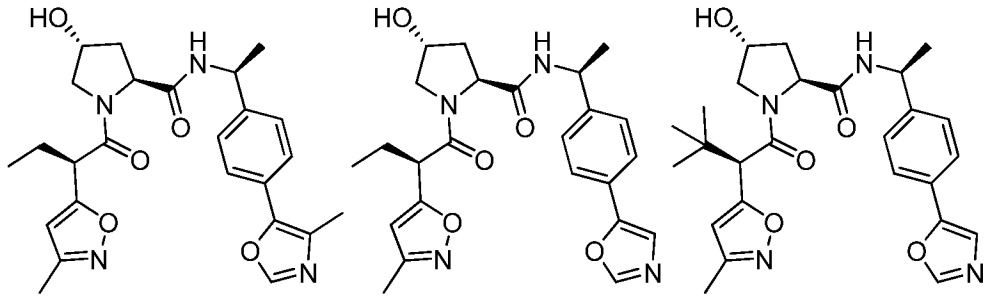
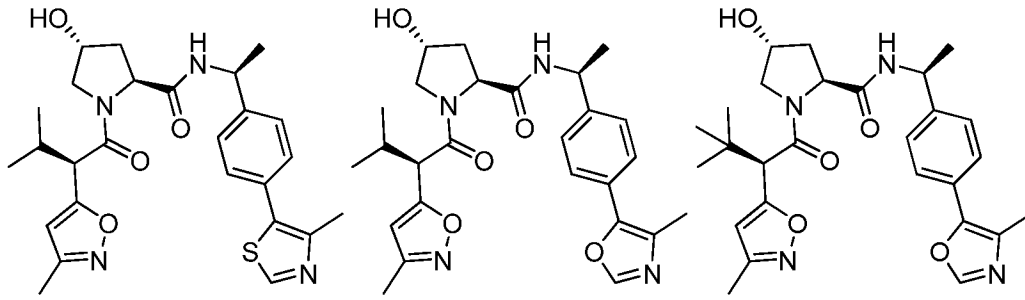


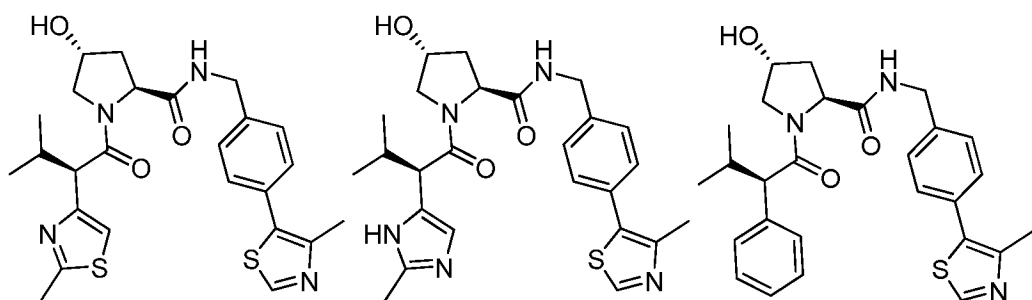
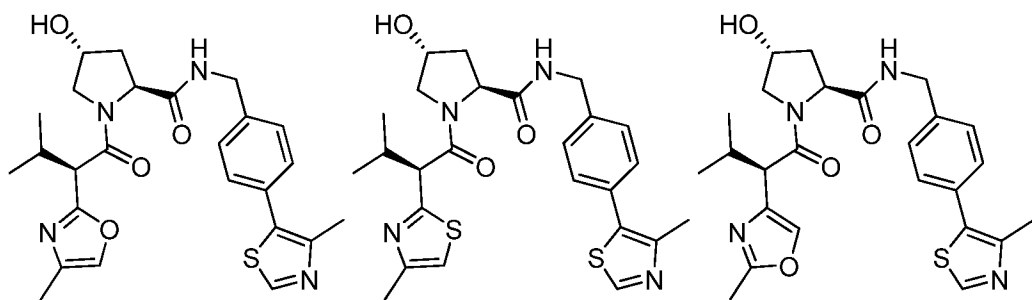
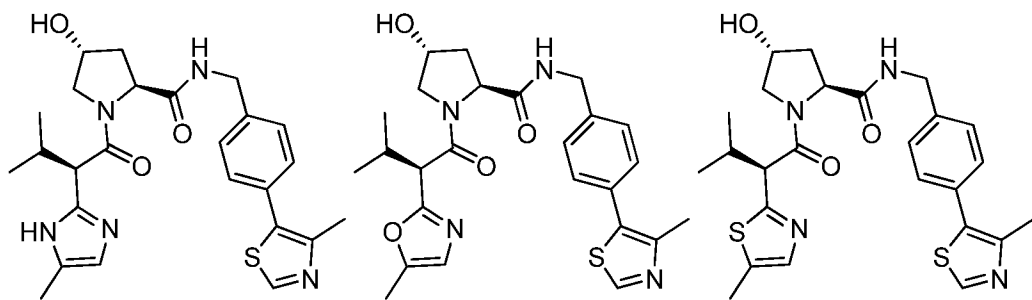
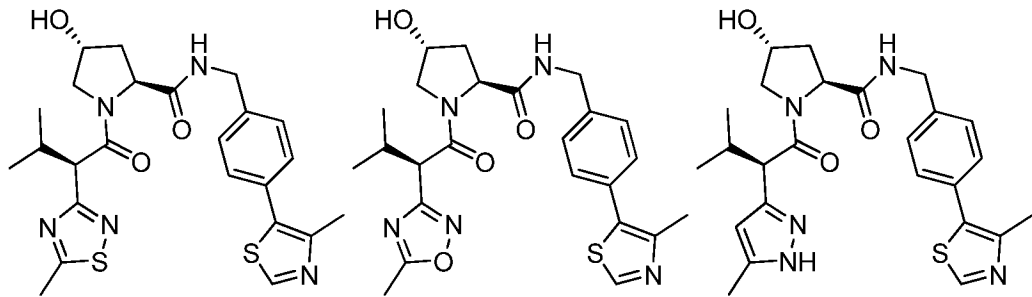
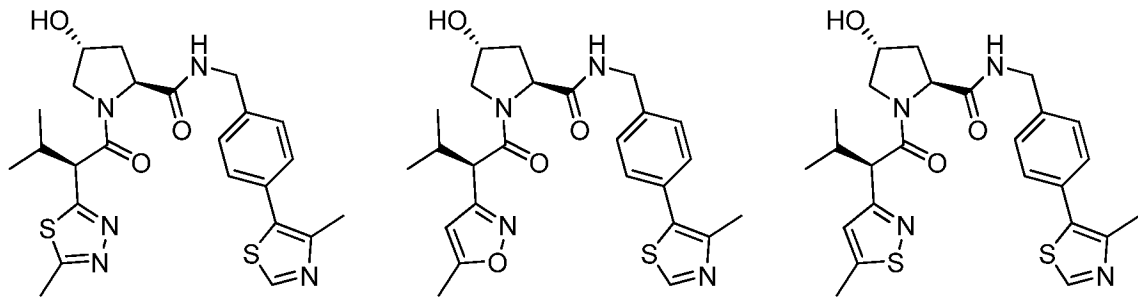


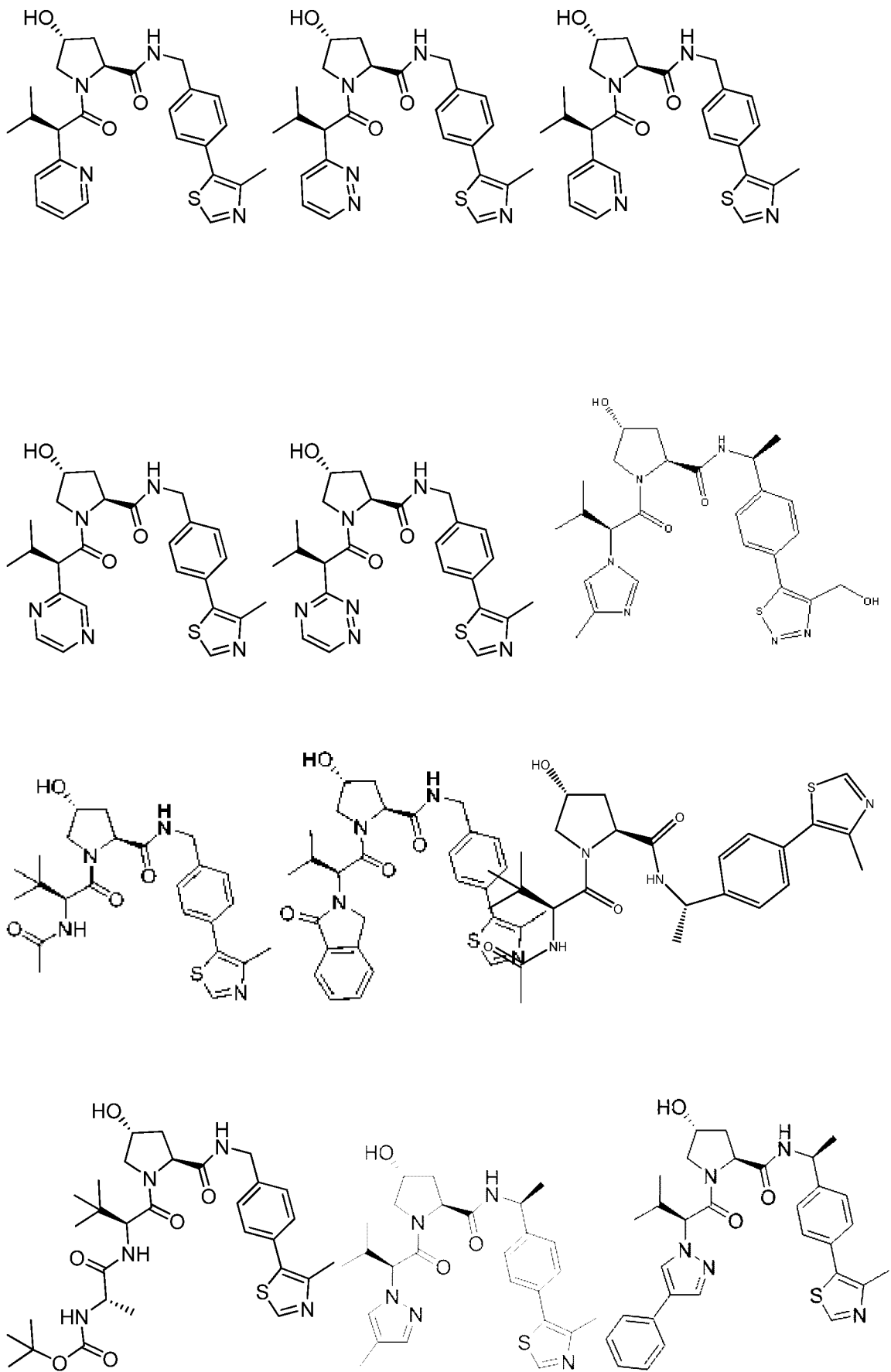


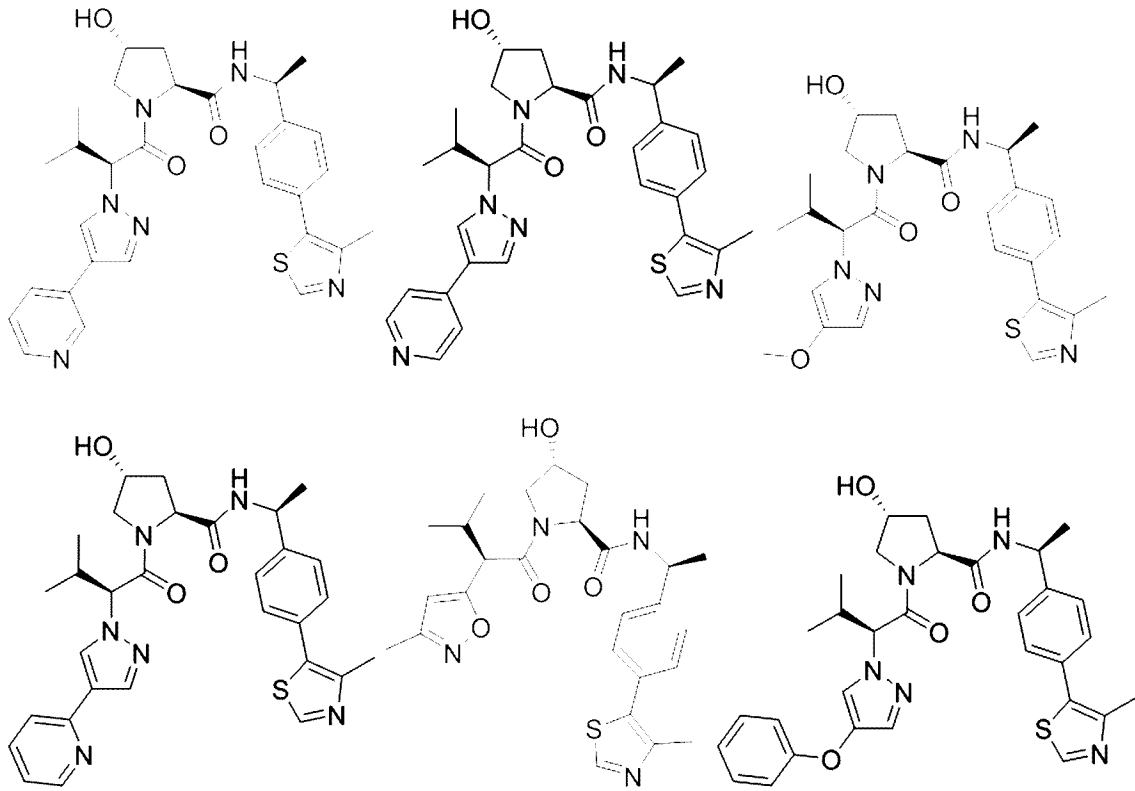


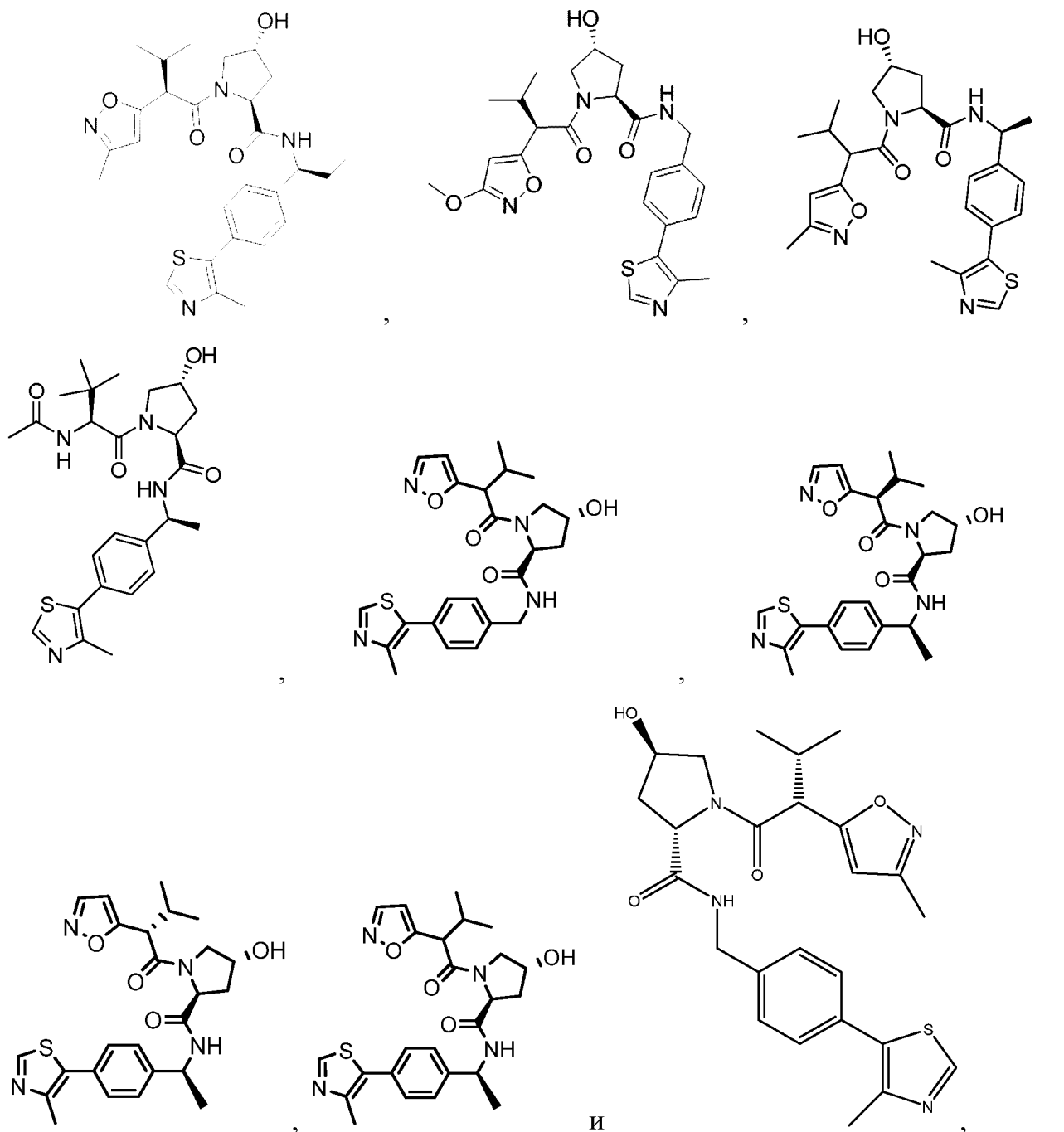






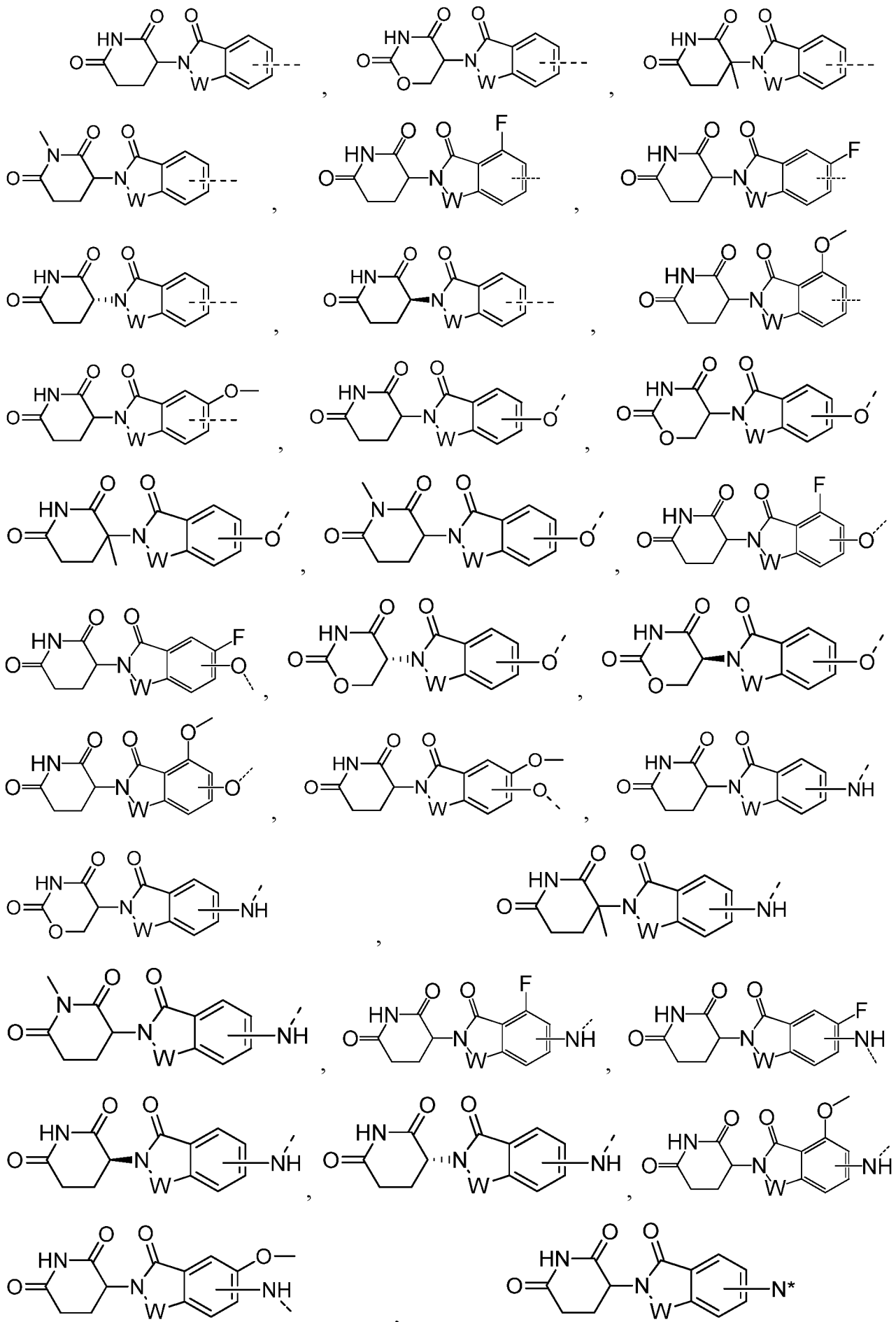


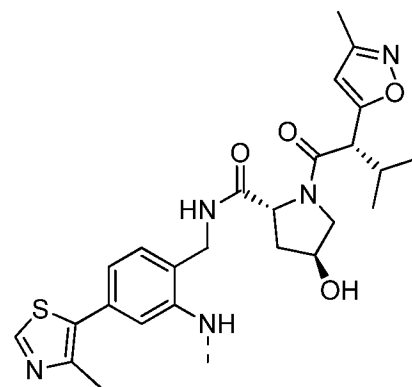
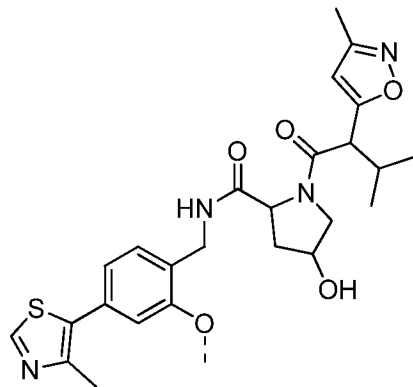
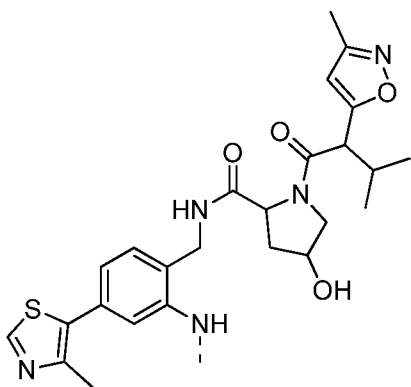
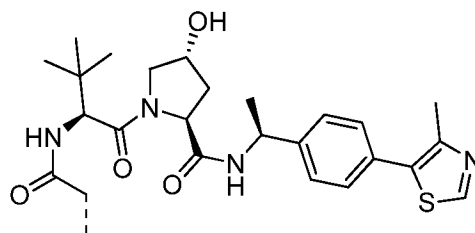
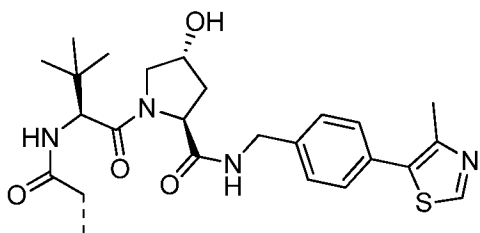
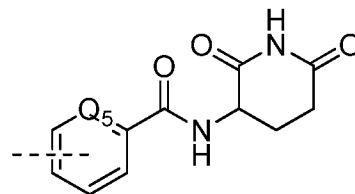
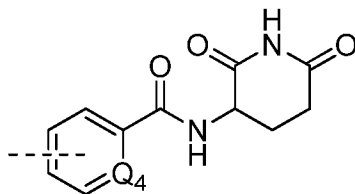
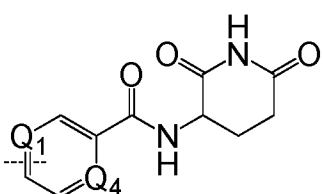
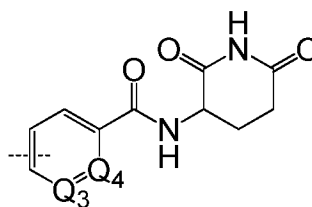
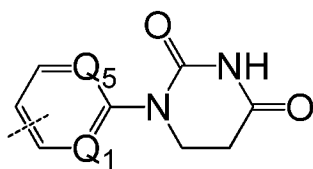
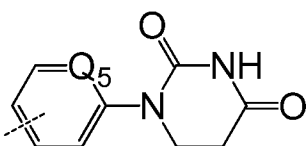
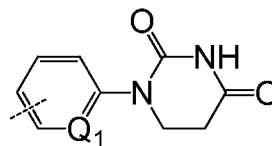
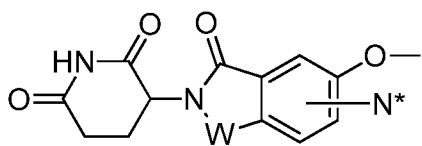
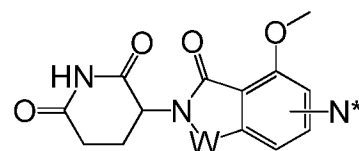
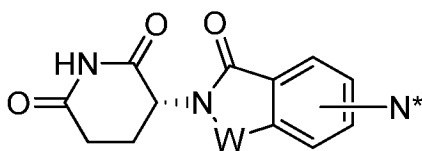
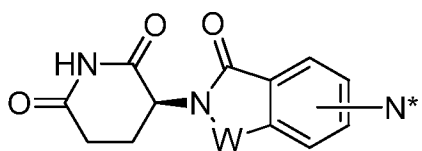
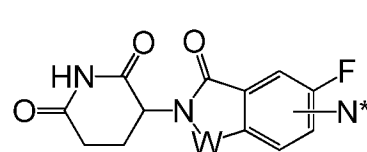
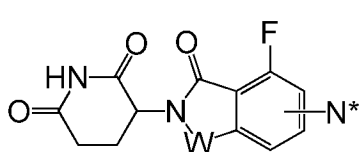
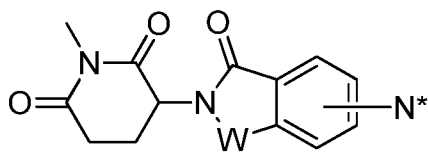
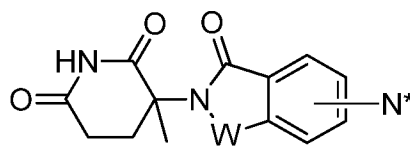
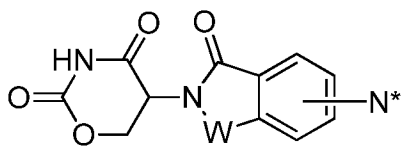


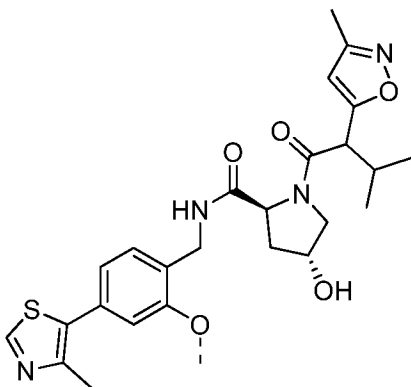
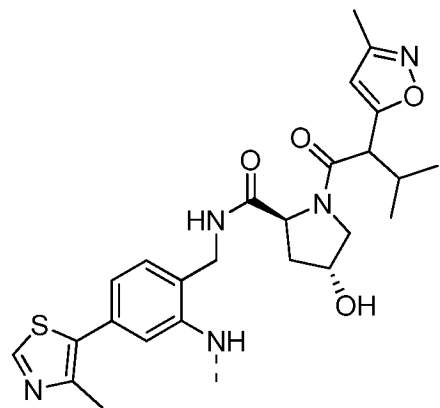
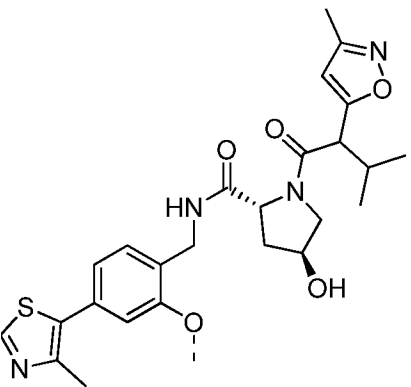
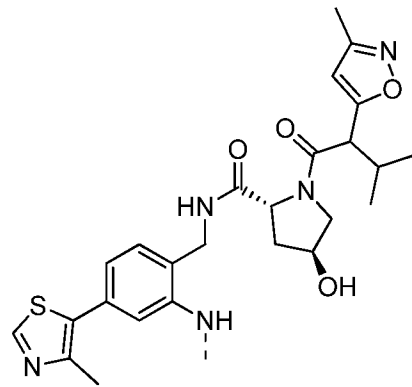
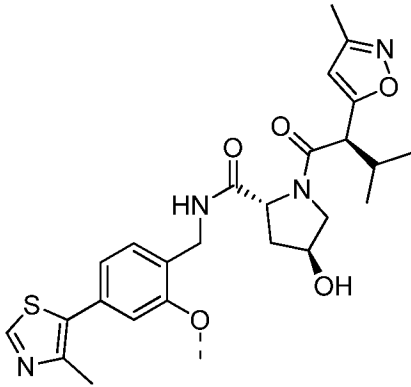
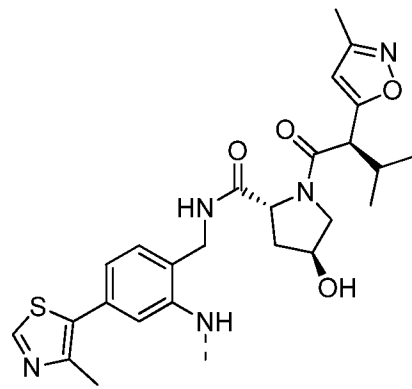
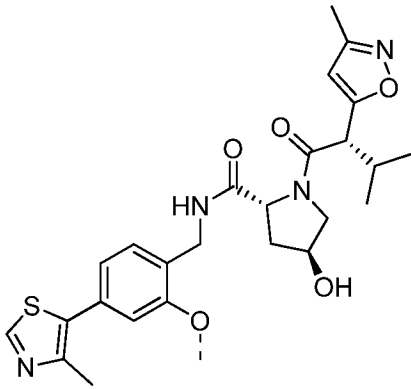


где VLM может быть присоединен к РТМ посредством линкера, описанного в данном документе, в любом подходящем положении, в том числе, например, при ариле, гетероариле, фениле или фениле индольной группы, необязательно посредством любой подходящей функциональной группы, такой как амин, сложный эфир, эфир, алкил или алкокси.

[00176] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, ULM выбран из группы, состоящей из:







где:

Q₁, Q₃, Q₄ и Q₅ независимо представляют собой атом азота или атом углерода с водородом, галогеном, OH или C₁₋₃-алкоксильной группой;

и

ULM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе или РТМ; и

N* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой или РТМ.

Иллюстративные линкеры

[00177] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, включают один или более РТМ, химически соединенных или связанных с одним или более ULM (например, по меньшей мере одним из CLM, VLM или их комбинацией) посредством химического линкера (L). В определенных вариантах осуществления линкерная группа L представляет собой группу, содержащую одно или более ковалентно связанных структурных звеньев (например, $-A^{L_1} \dots (A^L)_q-$ или $-(A^L)_q-$), где A^{L_1} представляет собой группу, связанную с РТМ, и $(A^L)_q$ представляет собой группу, связанную с ULM.

[00178] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, соединение или связывание линкера (L) с ULM (например, VLM или 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.

[00179] 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.

[00180] 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 (таким как CLM или VLM), PTM или их комбинации;

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

каждый A^L независимо выбран из группы, состоящей из связи, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спироциклоалкила, необязательно замещенного 0—9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₃₋₁₁гетероциклила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спирогетероциклила, необязательно замещенного 0—8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, гетероарила, необязательно замещенного 0—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 0—4 группами R^{L5}; и

каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₈алкил, OC₁₋₈алкил, SC₁₋₈алкил, NHC₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, C₃₋₁₁циклоалкил, арил, гетероарил, C₃₋₁₁гетероциклил, OC₁₋₈циклоалкил, SC₁₋₈циклоалкил, NHC₁₋₈циклоалкил, N(C₁₋₈циклоалкил)₂, N(C₁₋₈циклоалкил)(C₁₋₈алкил), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈алкил, P(O)(OC₁₋₈алкил)(C₁₋₈алкил), P(O)(OC₁₋₈алкил)₂, CC-C₁₋₈алкил, CCH, CH=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=C(C₁₋₈алкил)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈алкил)₃, Si(OH)(C₁₋₈алкил)₂, COC₁₋₈алкил, CO₂H, галоген, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈алкил, SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, SONHC₁₋₈алкил, SON(C₁₋₈алкил)₂, CONHC₁₋₈алкил, CON(C₁₋₈алкил)₂, N(C₁₋₈алкил)CONH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)CON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH(C₁₋₈алкил), NHCON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈алкил)SO₂NH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NHSO₂NH(C₁₋₈алкил), NHSO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NHSO₂NH₂.

[00181] 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 равняется 1 или больше.

[00182] 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 РТМ с ULM.

[00183] 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.

[00184] 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 РТМ.

[00185] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L линкера (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 , $-N(R_1R_2)$ -(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.

[00186] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀алкил (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉ или C₅₀алкил), 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, отсутствуют какие-либо гетероатомы, соединенные ковалентной связью или расположенные рядом).

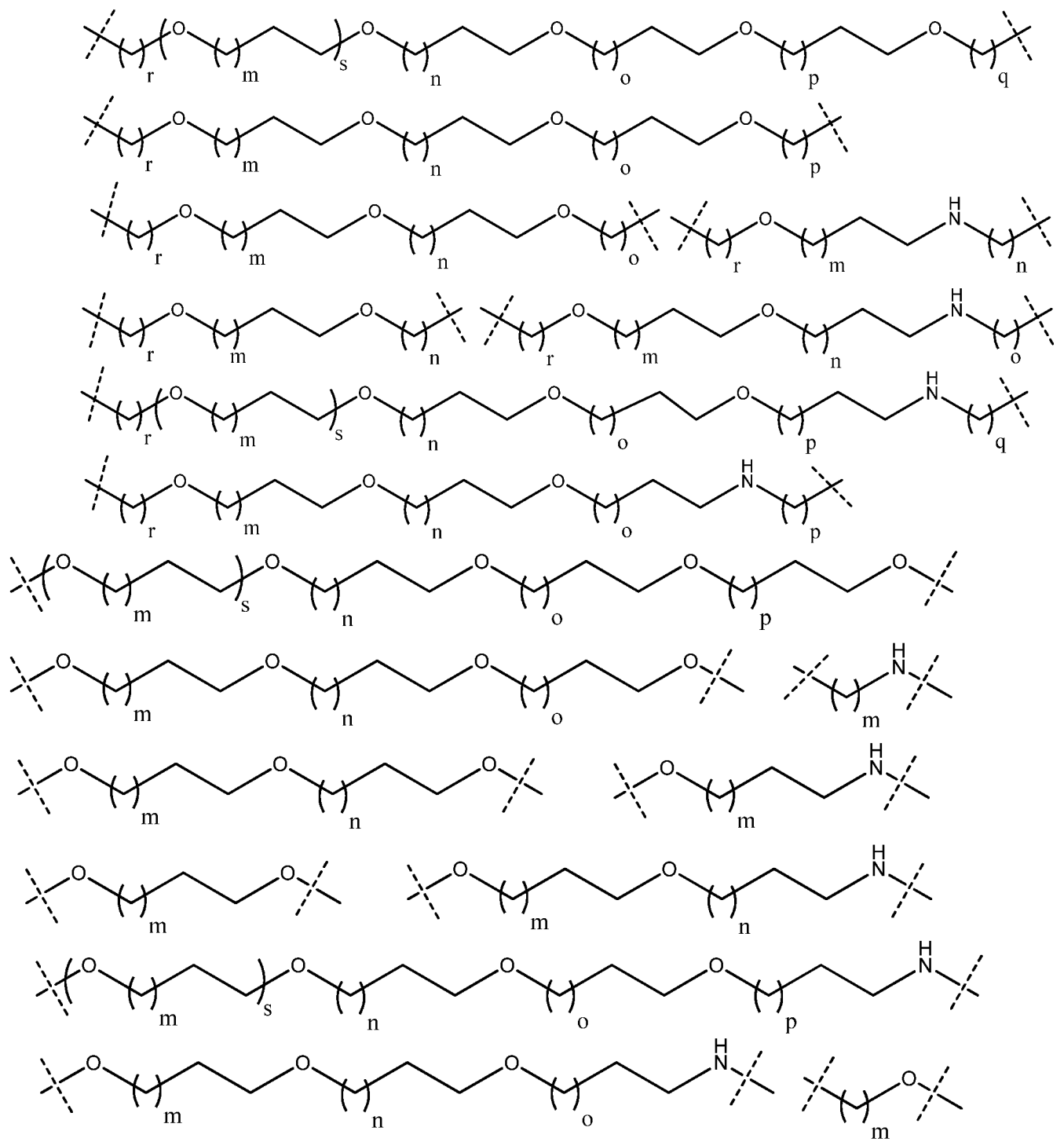
[00187] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀алкил (например, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉ или C₅₀алкил), где:

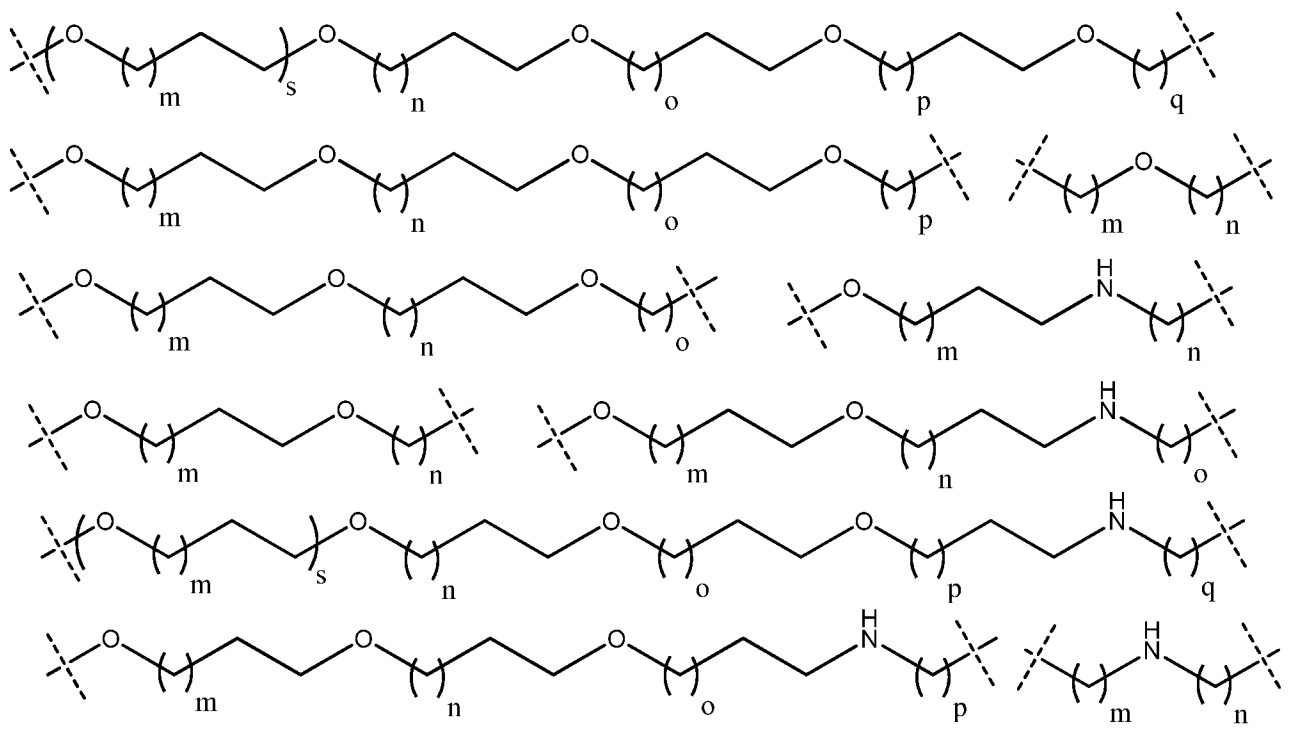
каждый атом углерода необязательно замещен CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спироциклоалкилом, необязательно замещенным 0—9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₃₋₁₁гетерооциклилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спирогетероциклилом, необязательно замещенным 0—8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, гетероарилом, необязательно замещенным 0—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 0—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) $_2$, $COCC_{1-8}$ 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) $_2$, $NHSO_2NH_2$. В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) не предусматривает связывания гетероатом-гетероатом (например, отсутствуют какие-либо гетероатомы, соединенные ковалентной связью или расположенные рядом).

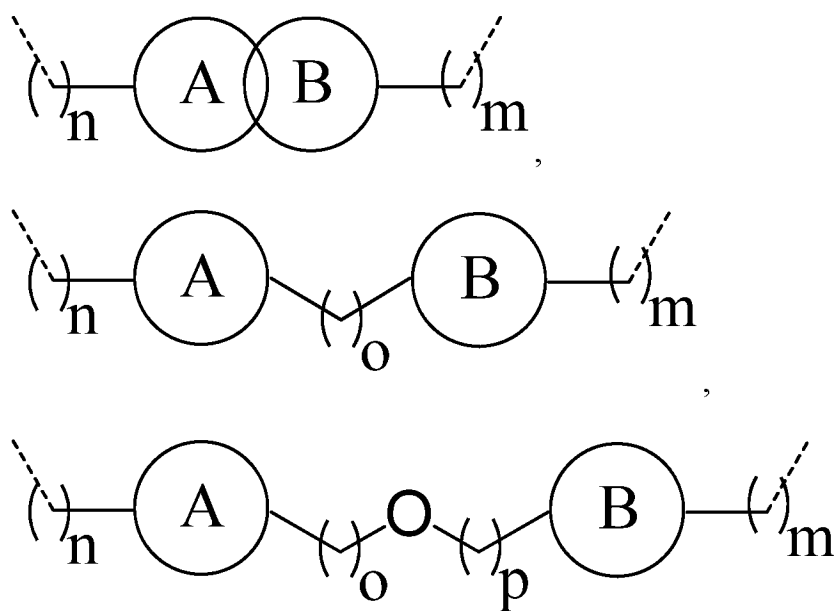
[00188] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) включает от приблизительно 1 до приблизительно 50 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 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

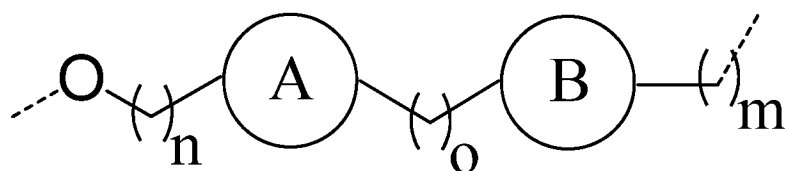




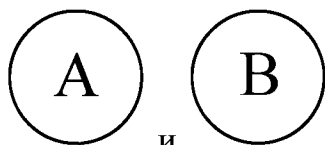
где углерод или кислород может быть замещен гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P или Si, с подходящим количеством атомов водорода для заполнения валентности, и m , n , o , p , q , r и s независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

[00189] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L линкера (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:





где:

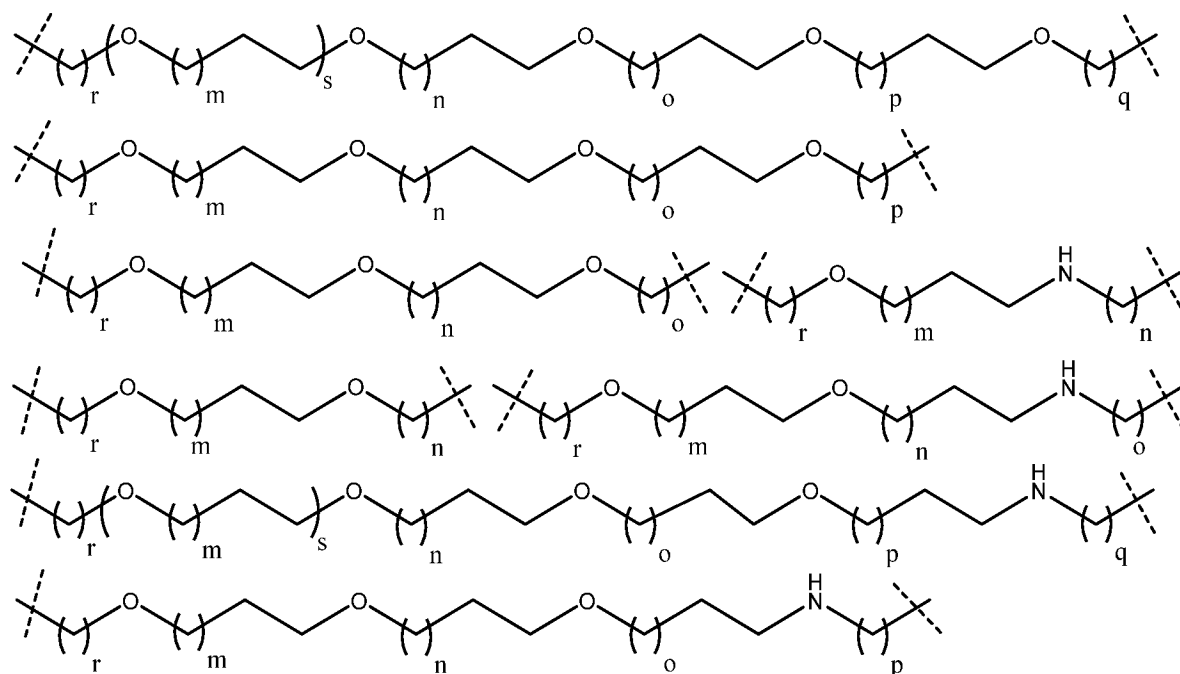


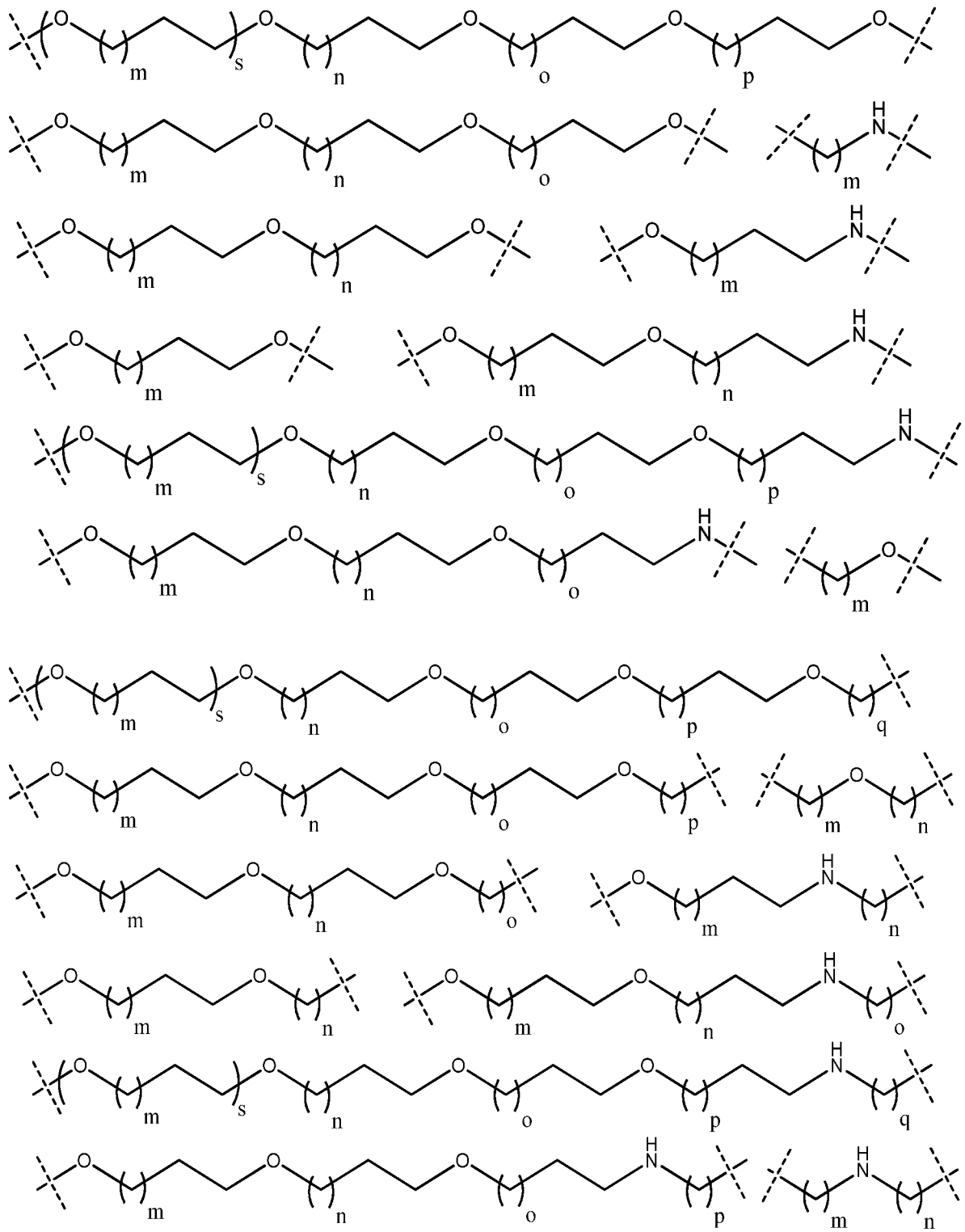
каждый из **A** и **B** независимо представляет собой 3—7-членный циклоалкил или гетероциклоалкил (например, 4—6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги указывают на спироциклические кольца;

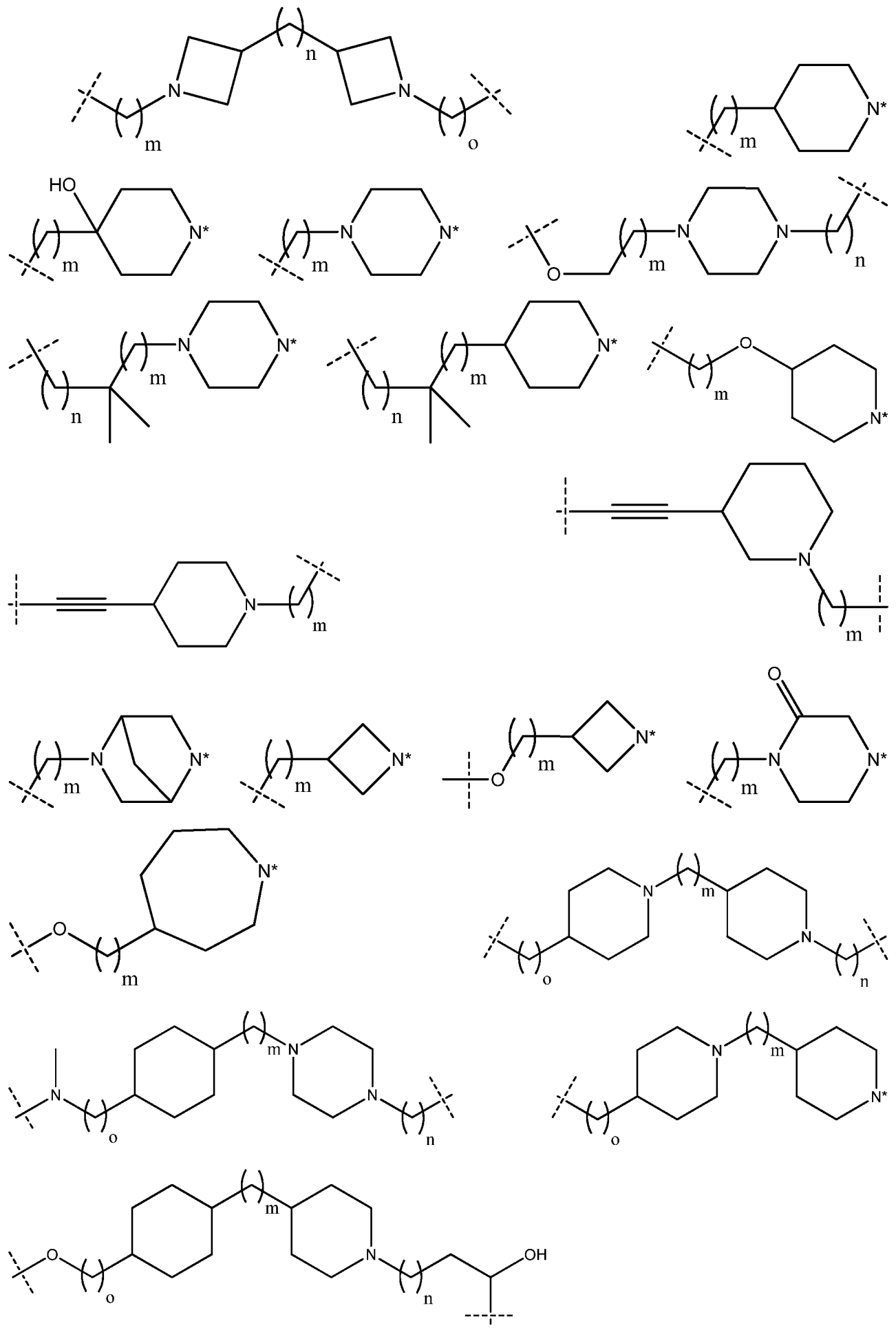
каждый из m , n , o и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

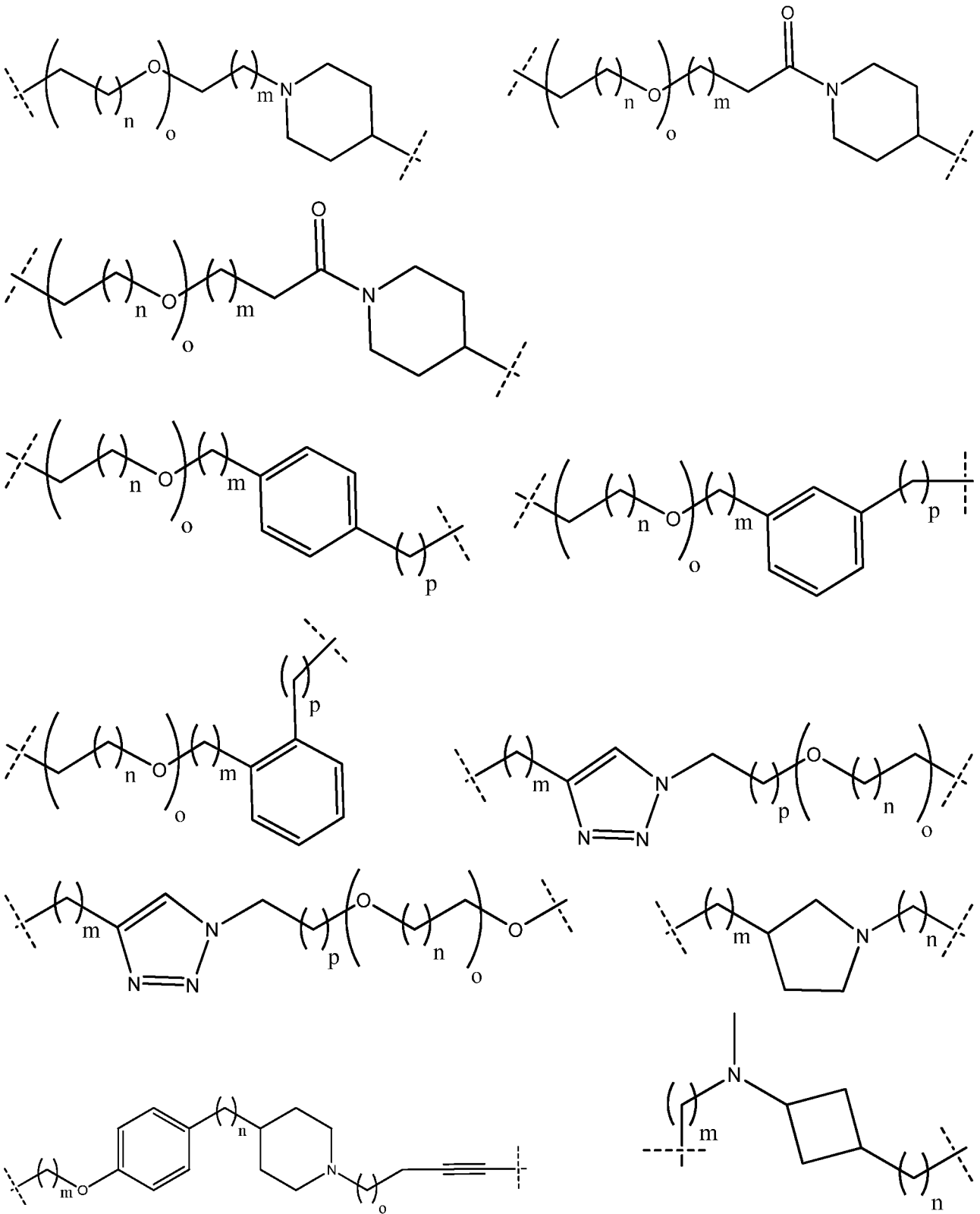
указывает на точку присоединения к РТМ или ULM.

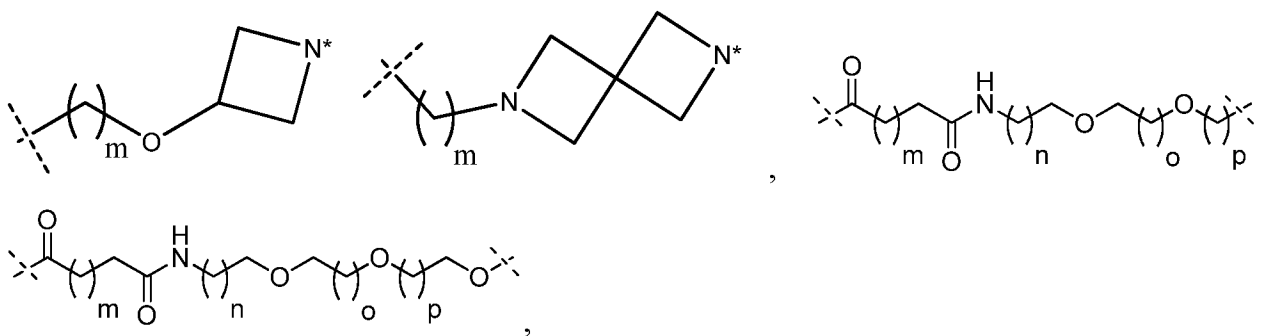
[00190] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L линкера (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:











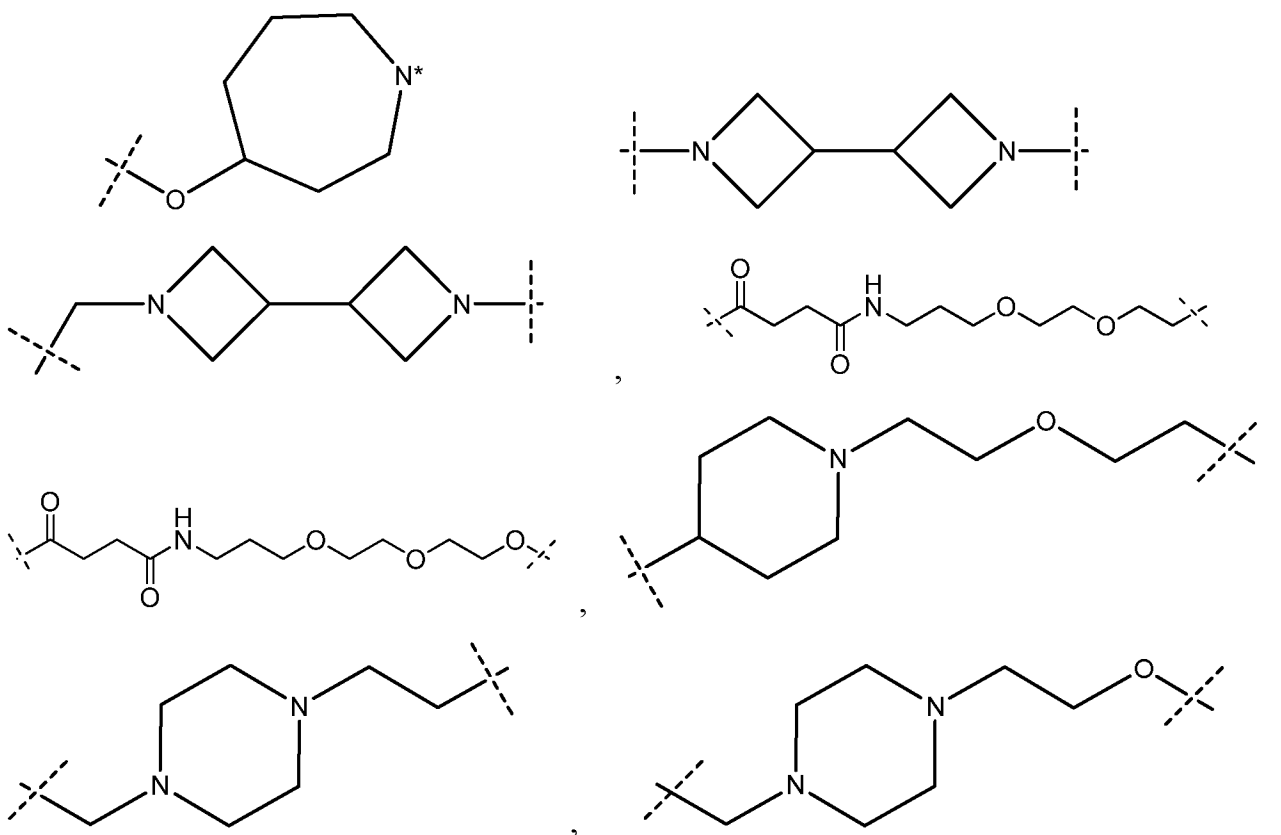
где:

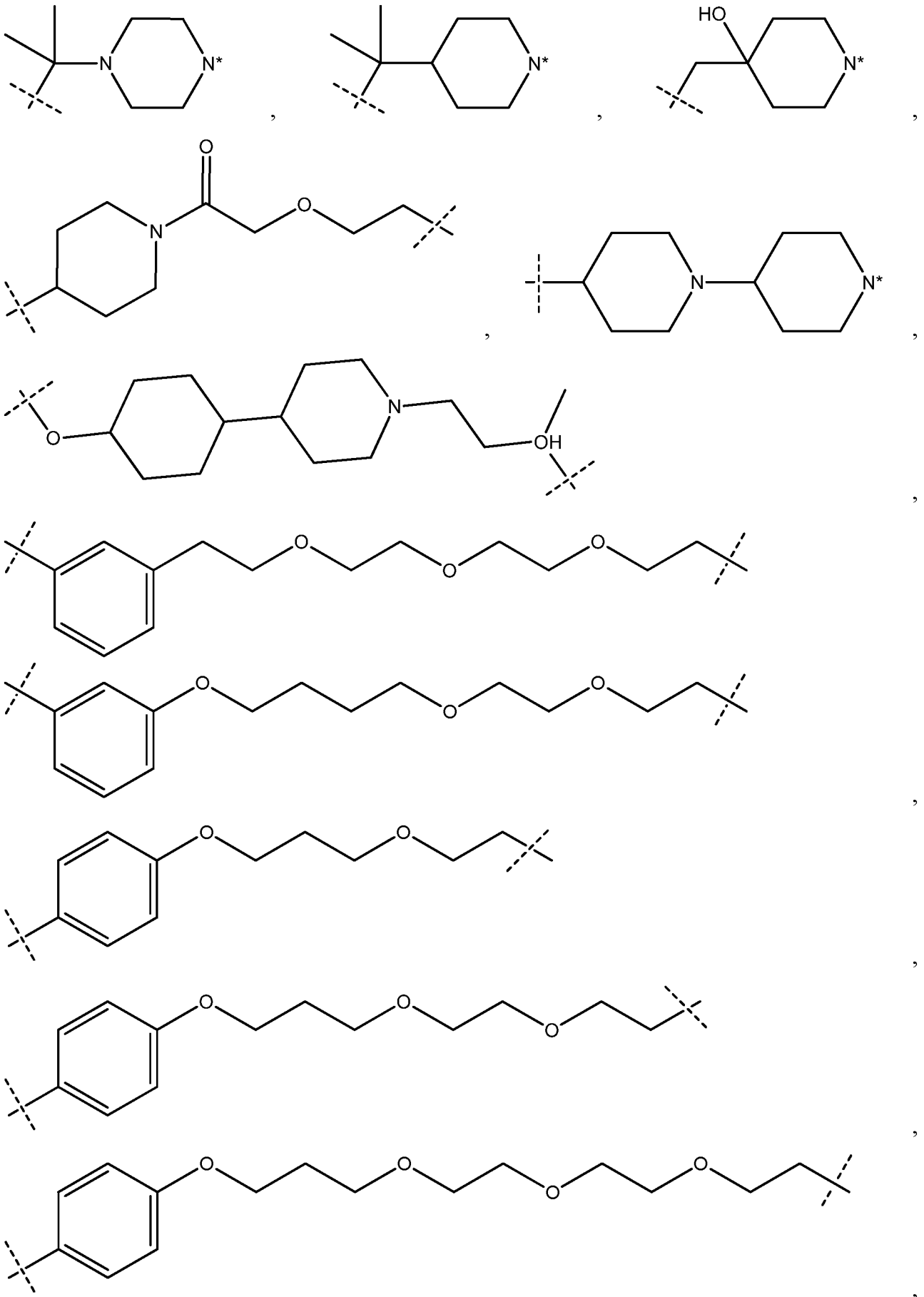
N^* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM;

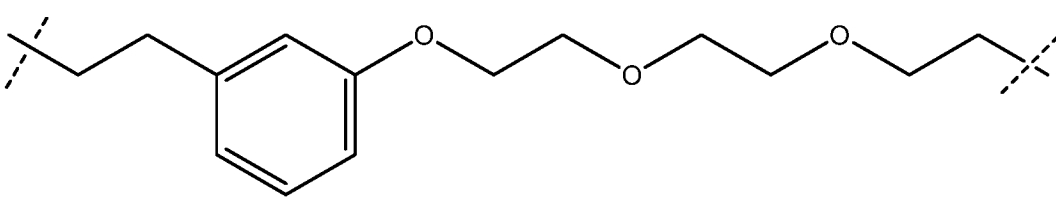
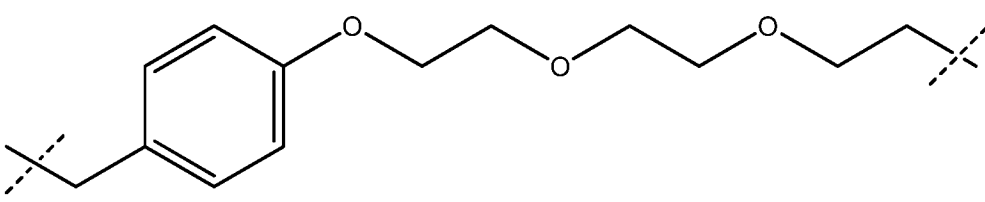
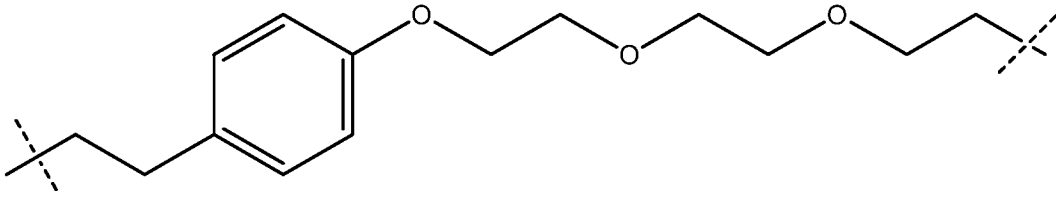
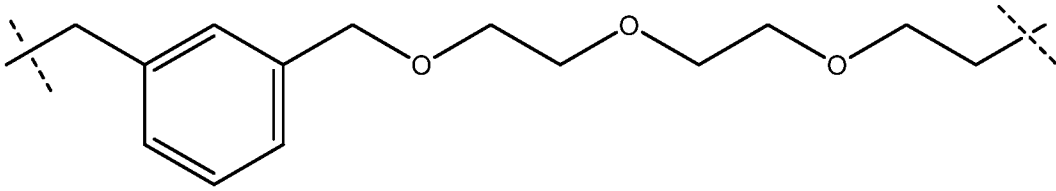
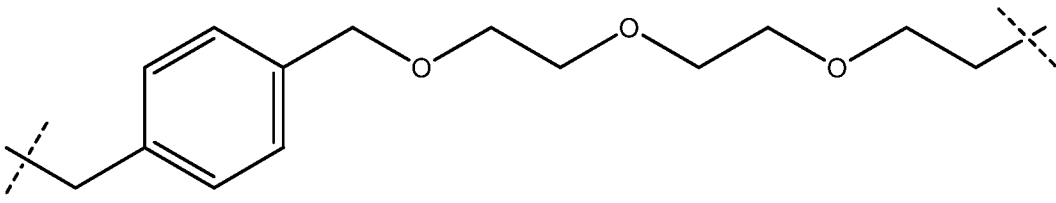
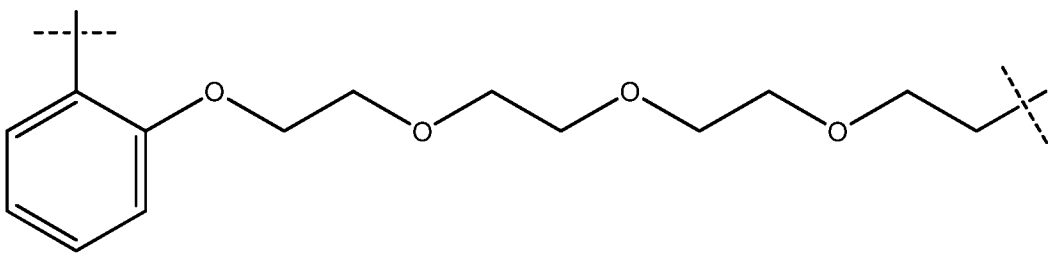
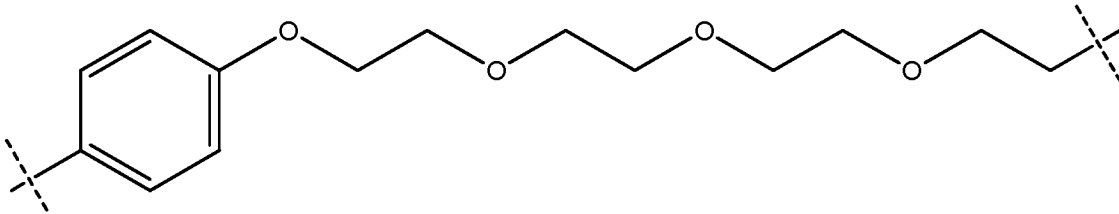
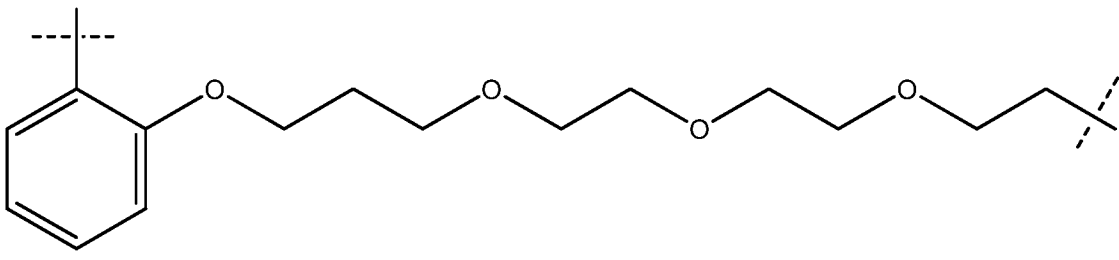
указывает на точку присоединения к PTM или ULM; и

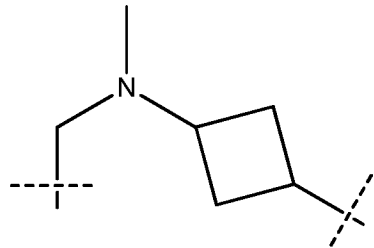
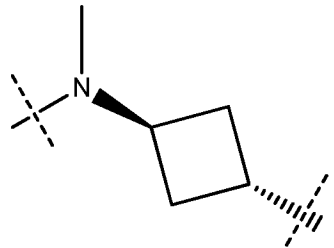
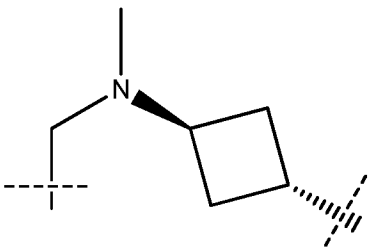
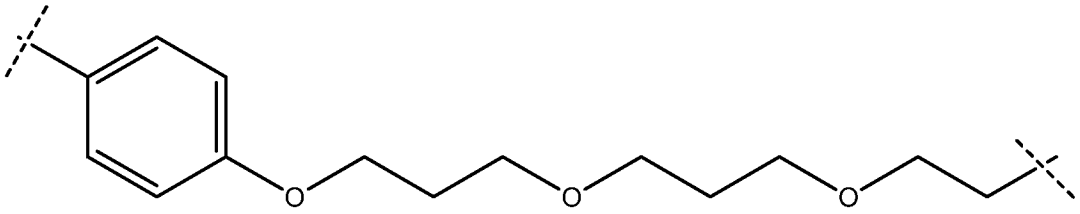
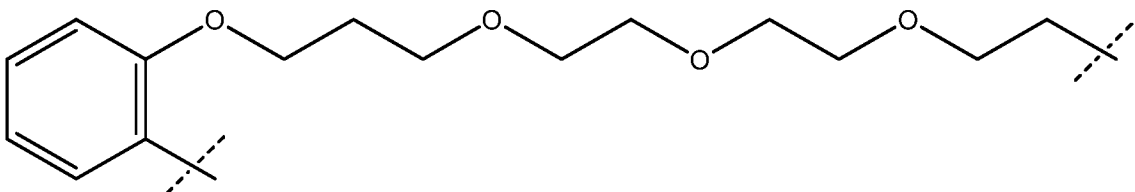
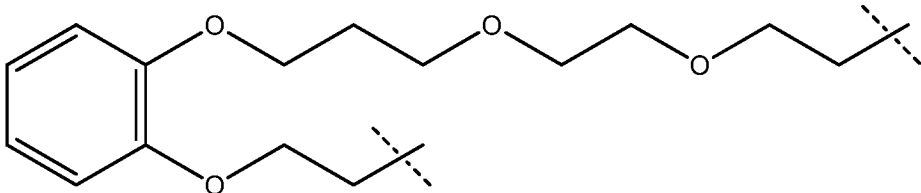
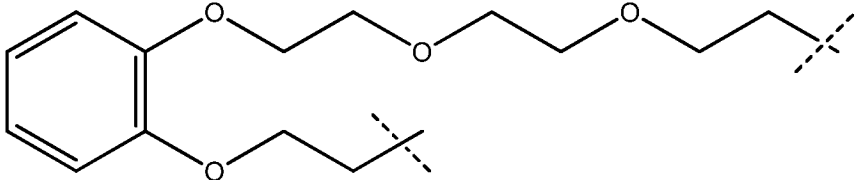
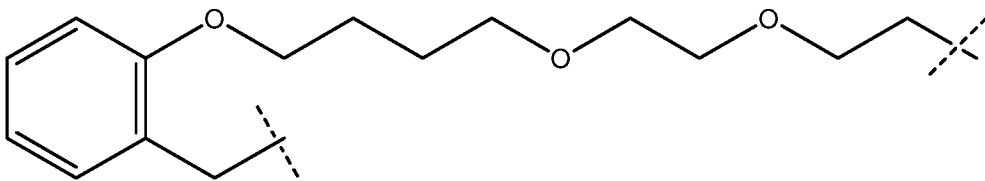
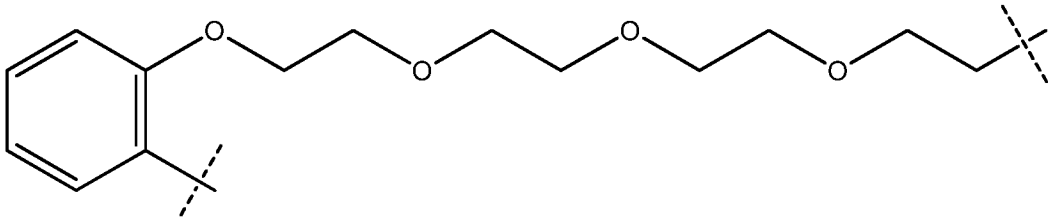
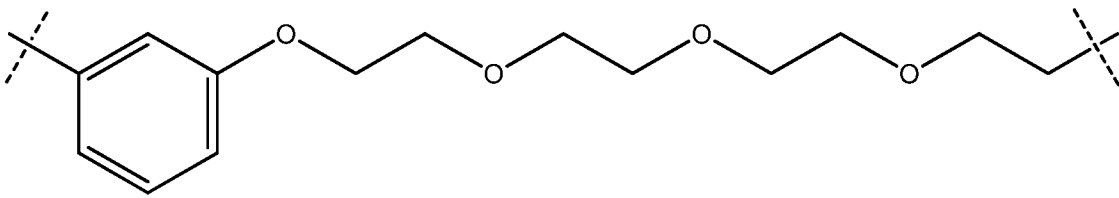
каждый из m , n , o , p , q и r независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

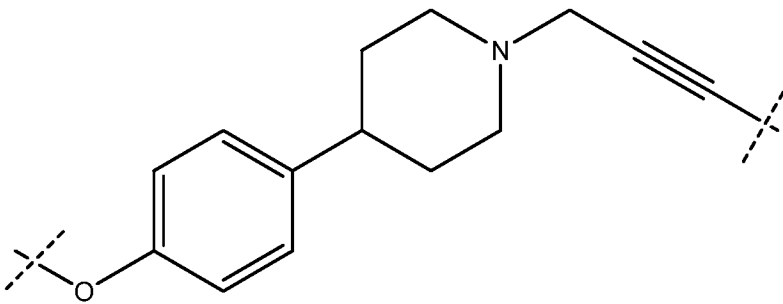
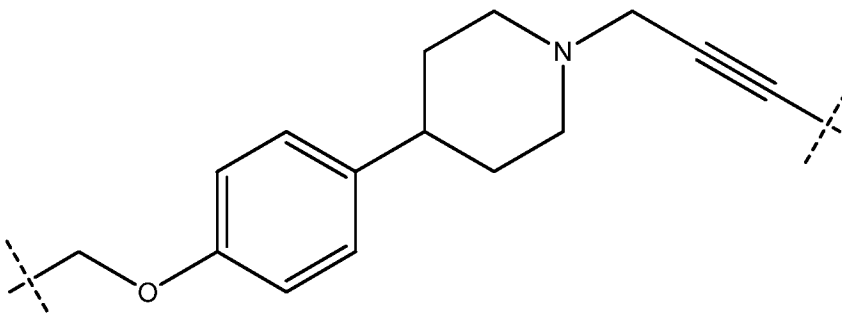
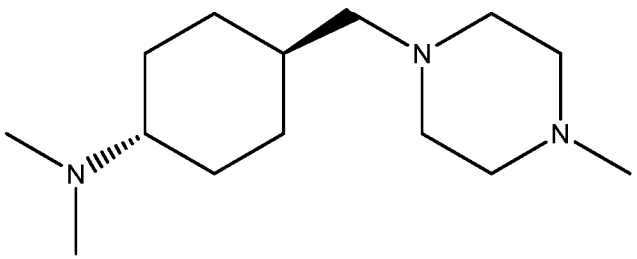
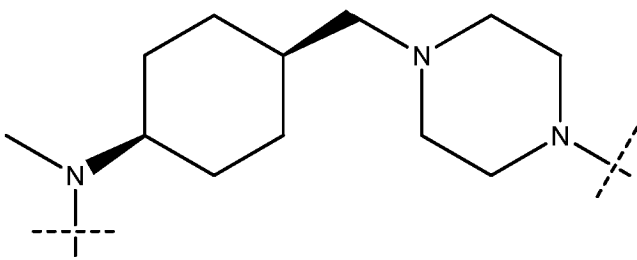
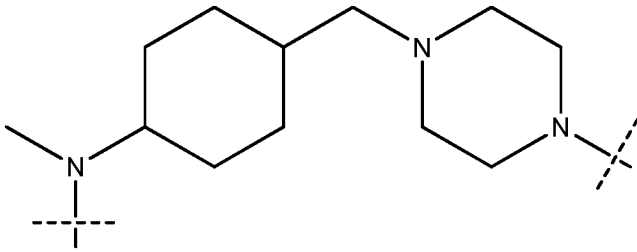
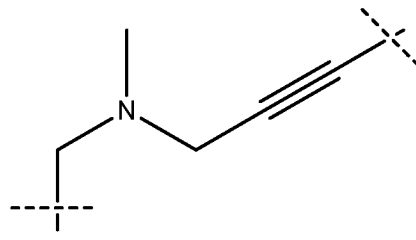
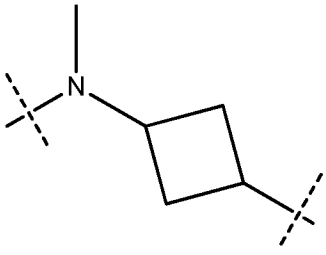
[00191] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L линкера (L) выбрано из:

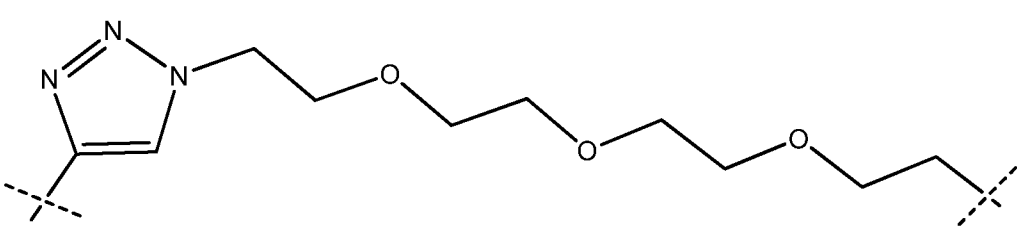
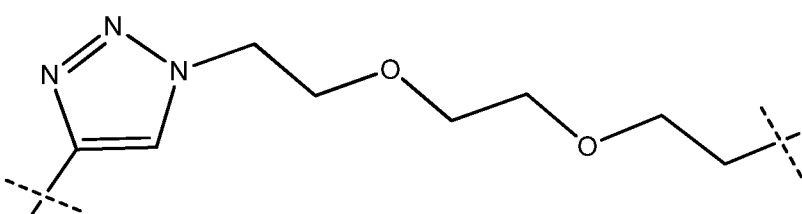
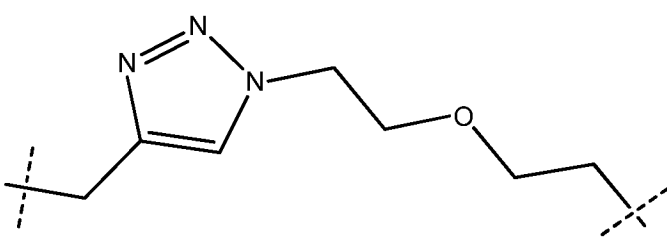
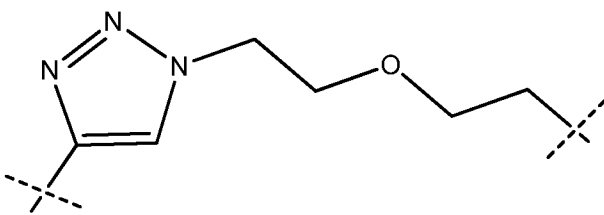
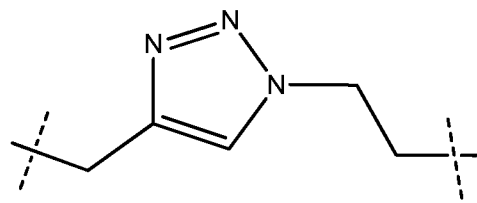
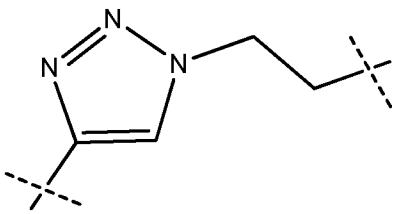
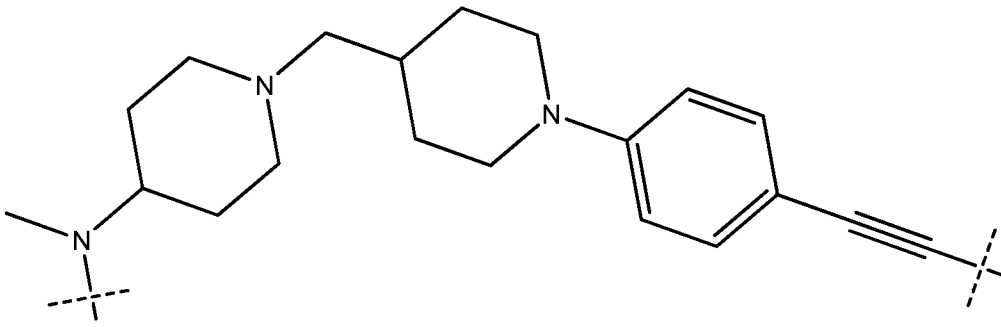
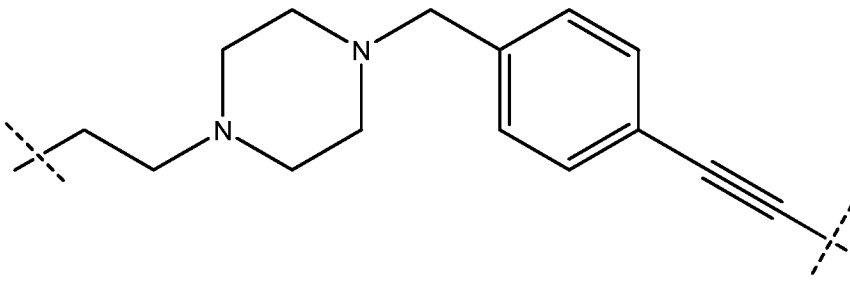


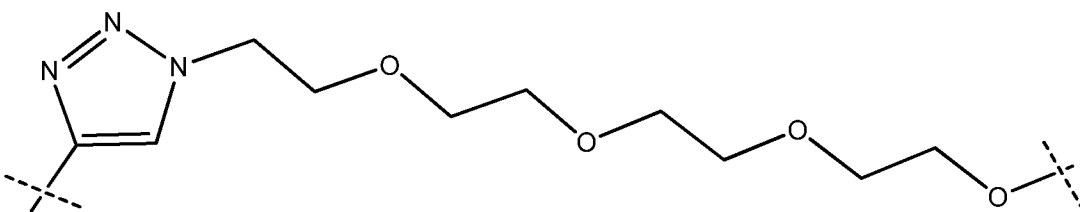
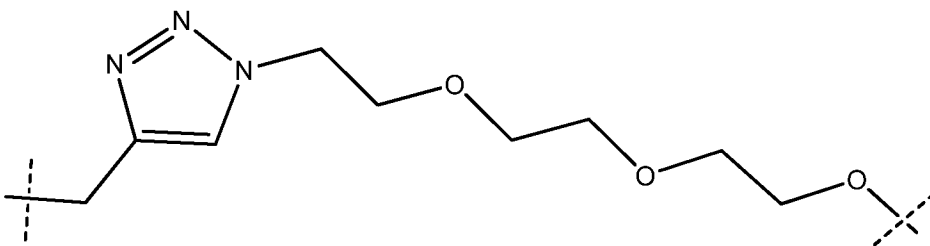
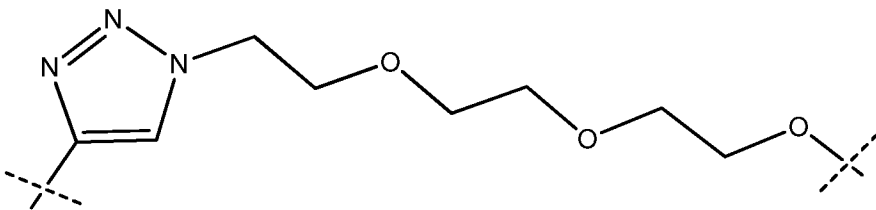
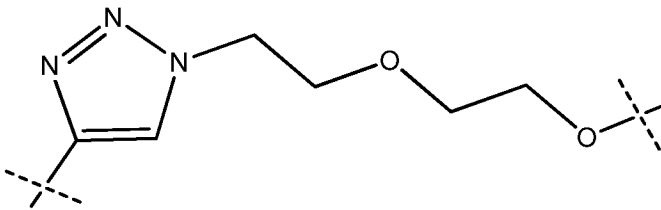
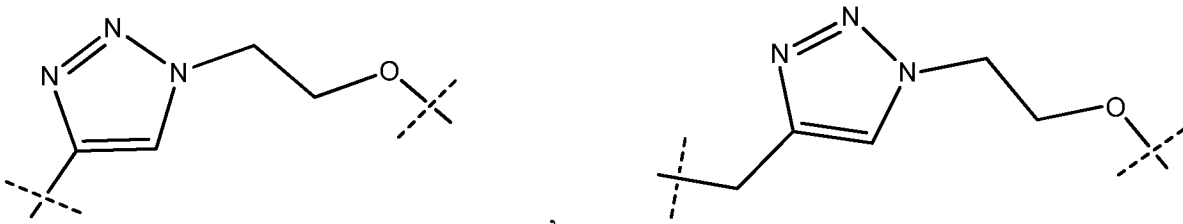
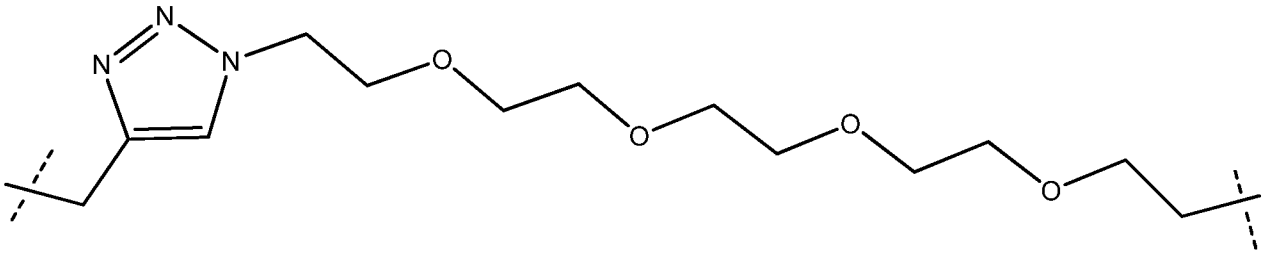
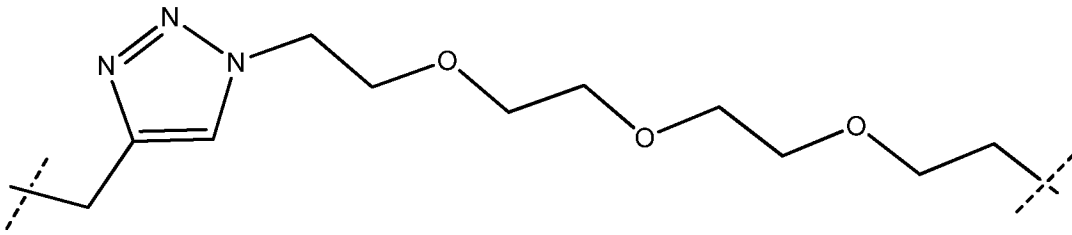


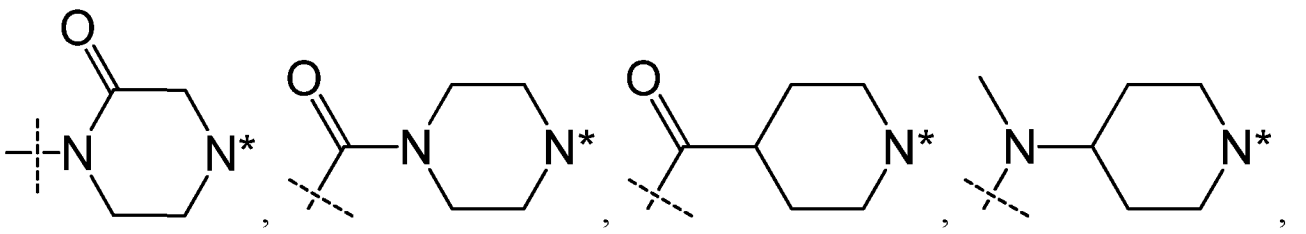
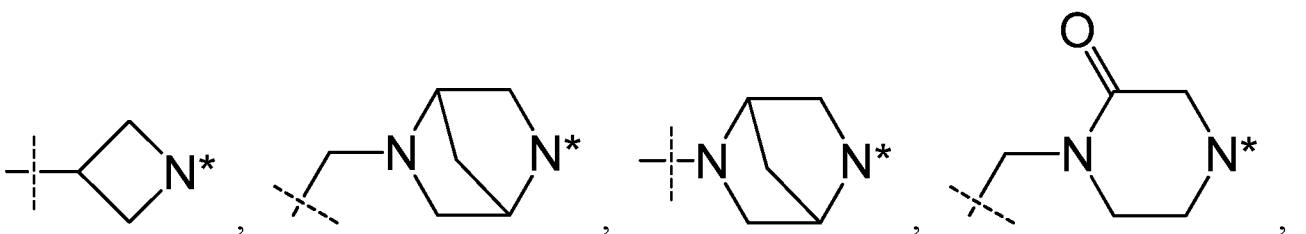
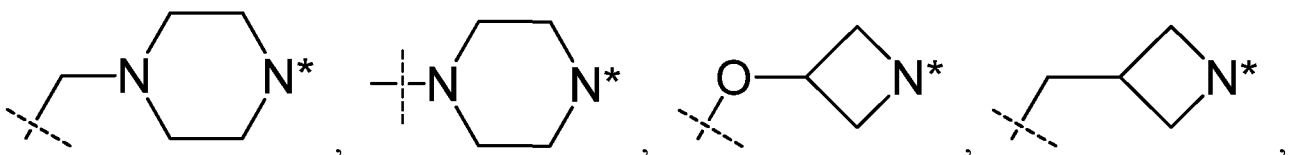
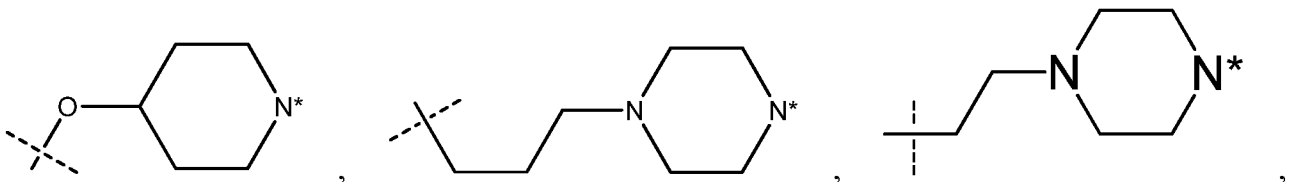
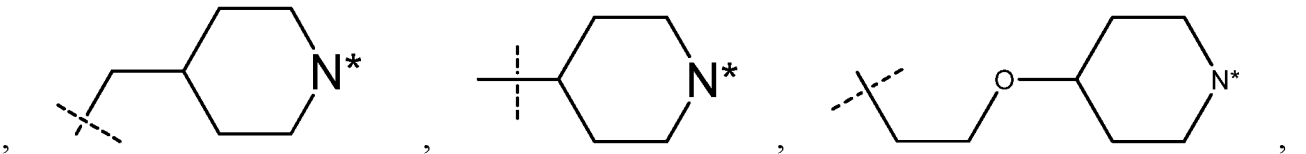
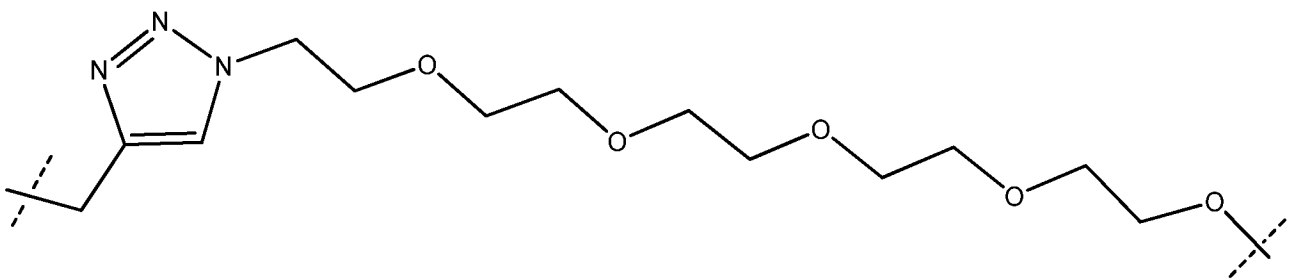
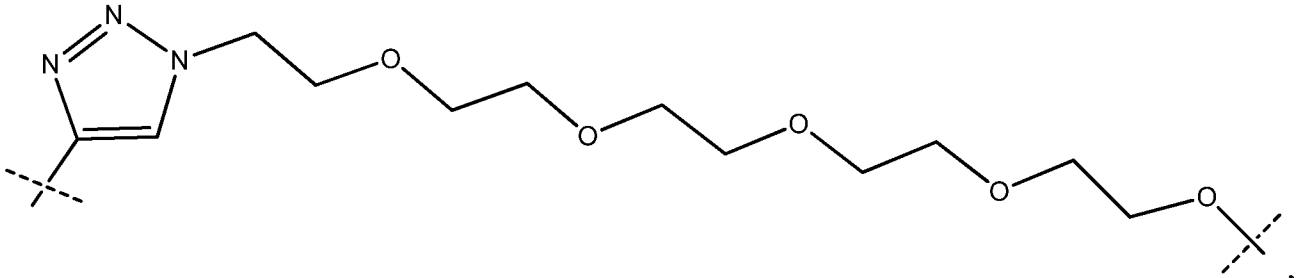
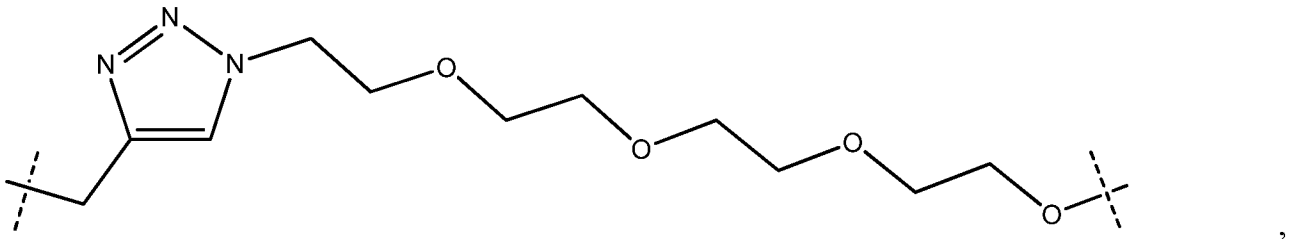


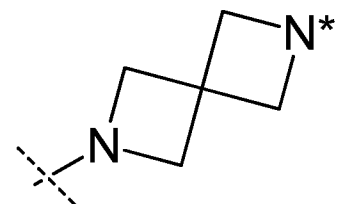
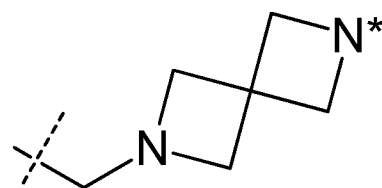
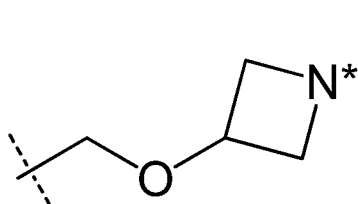
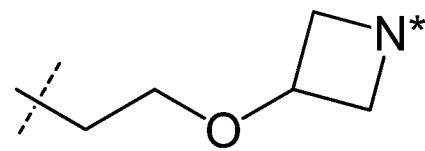
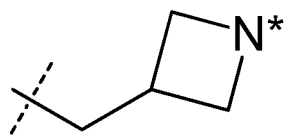
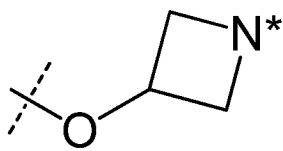
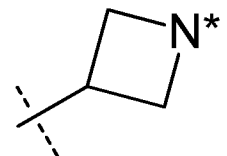
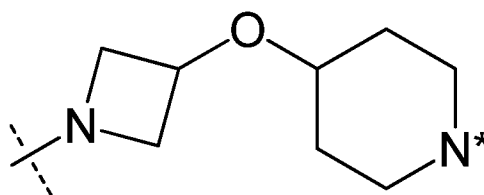
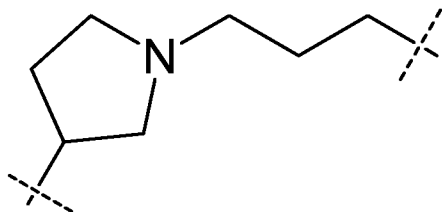
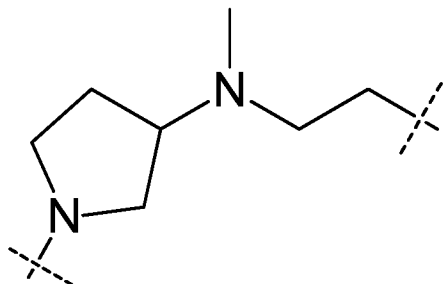
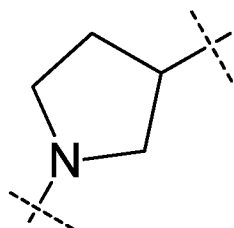
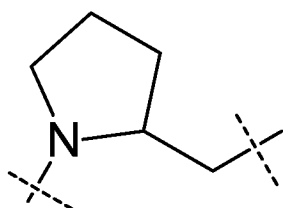
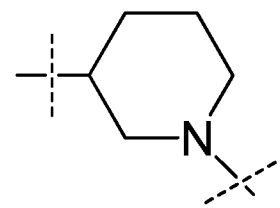
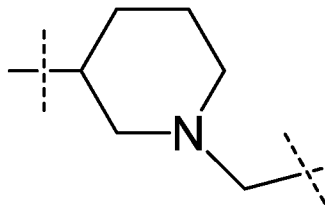
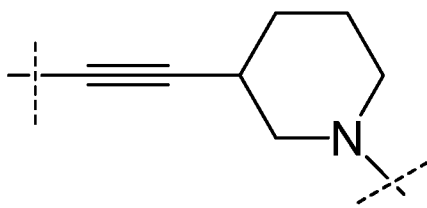
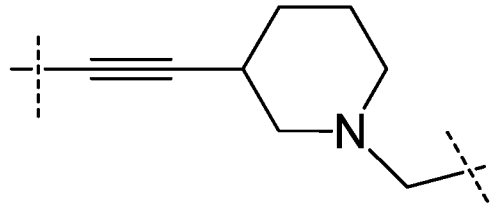
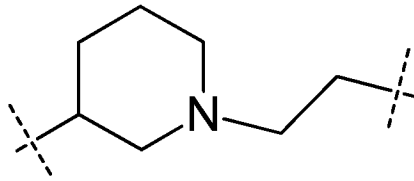
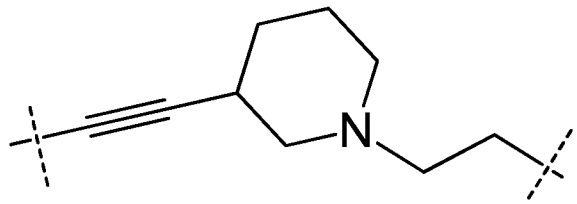
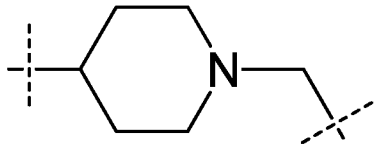
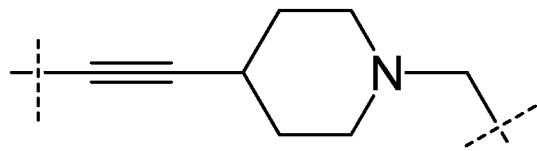
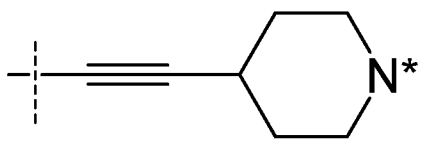


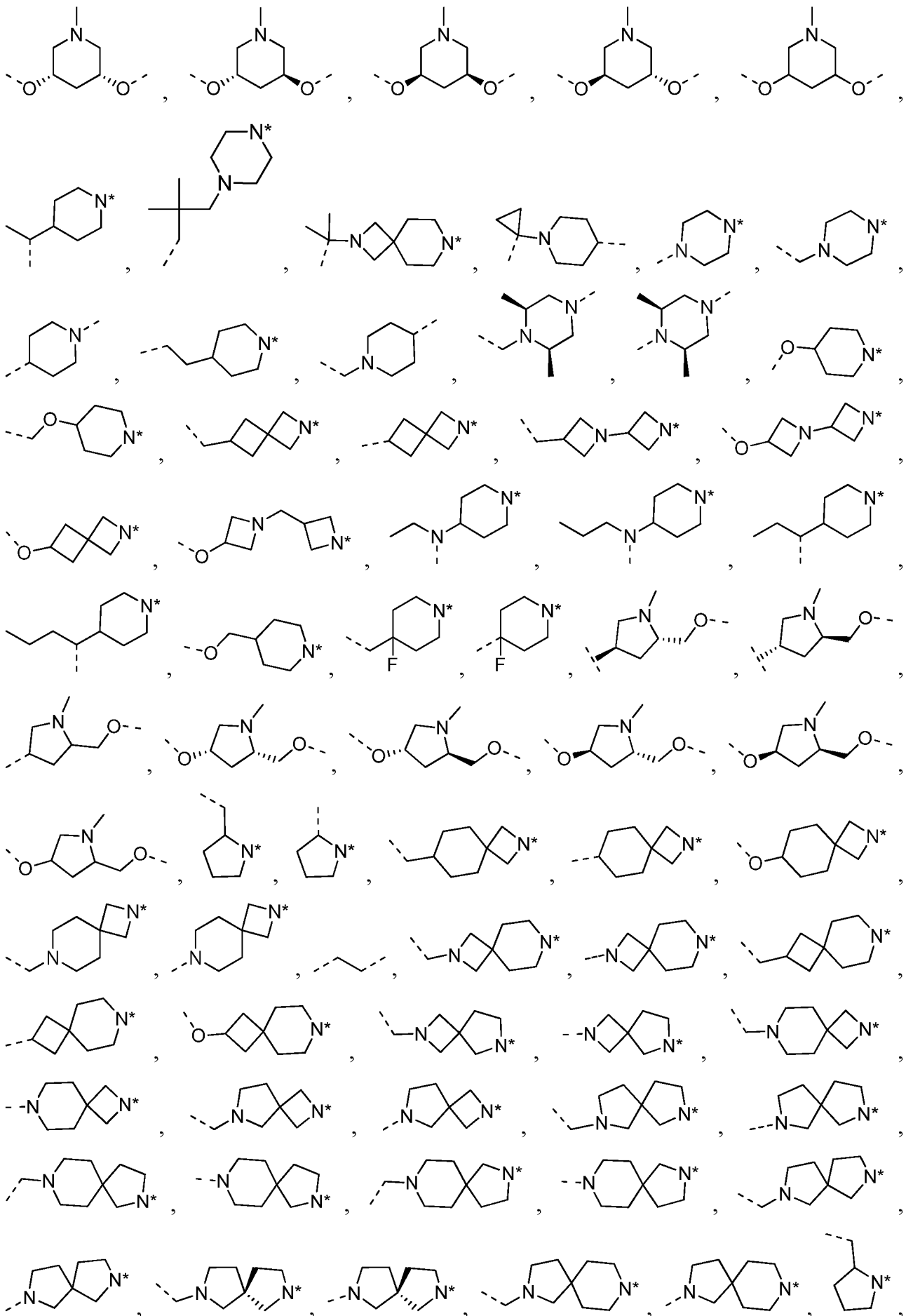


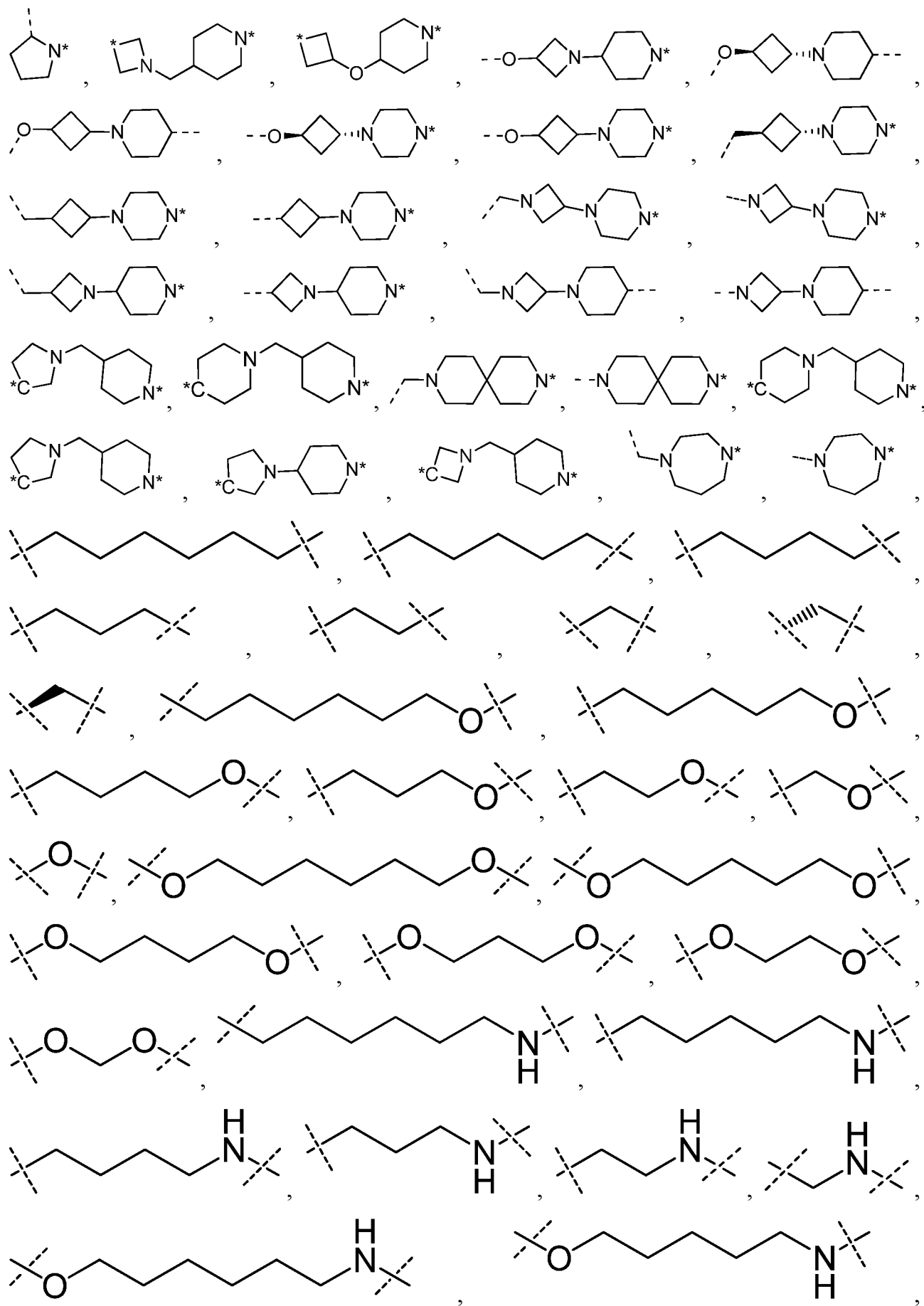


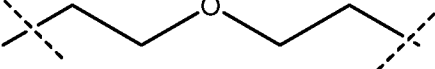
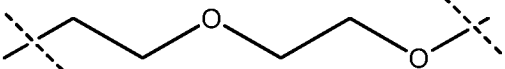
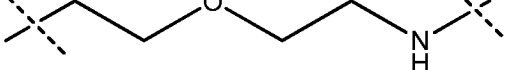
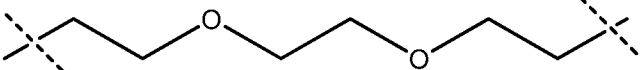
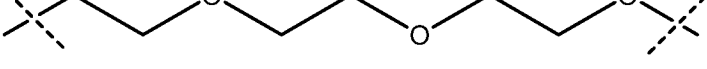
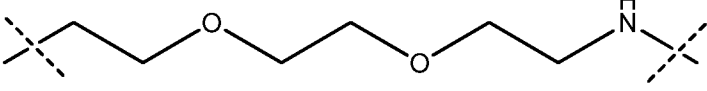
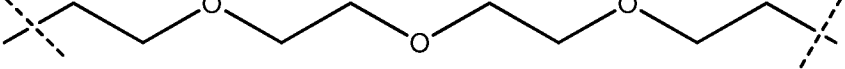
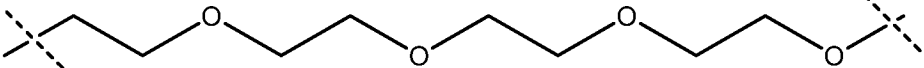
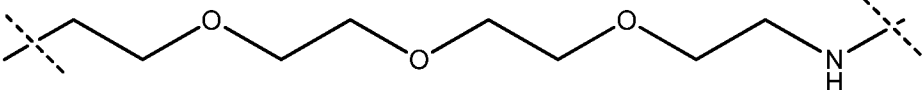
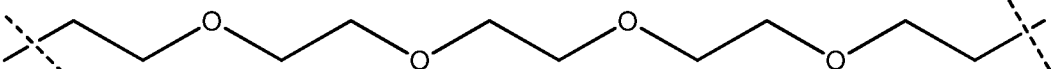
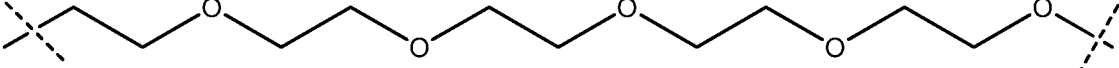
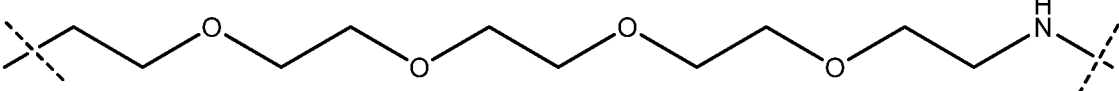
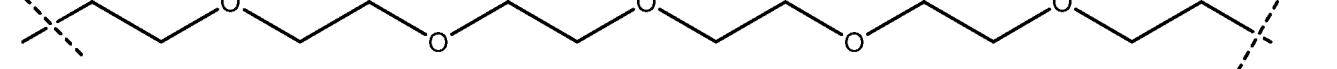
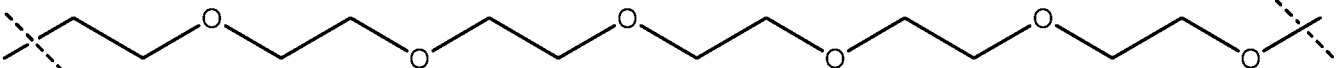
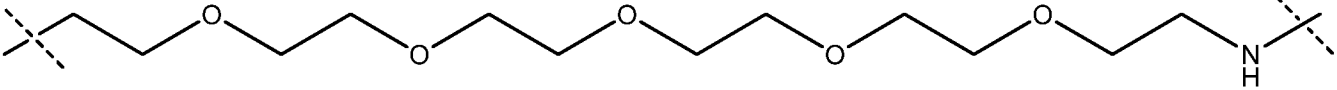
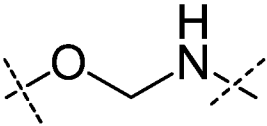
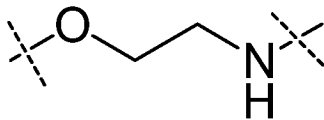
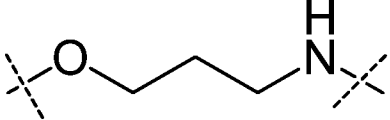
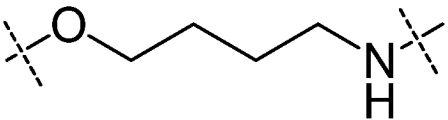


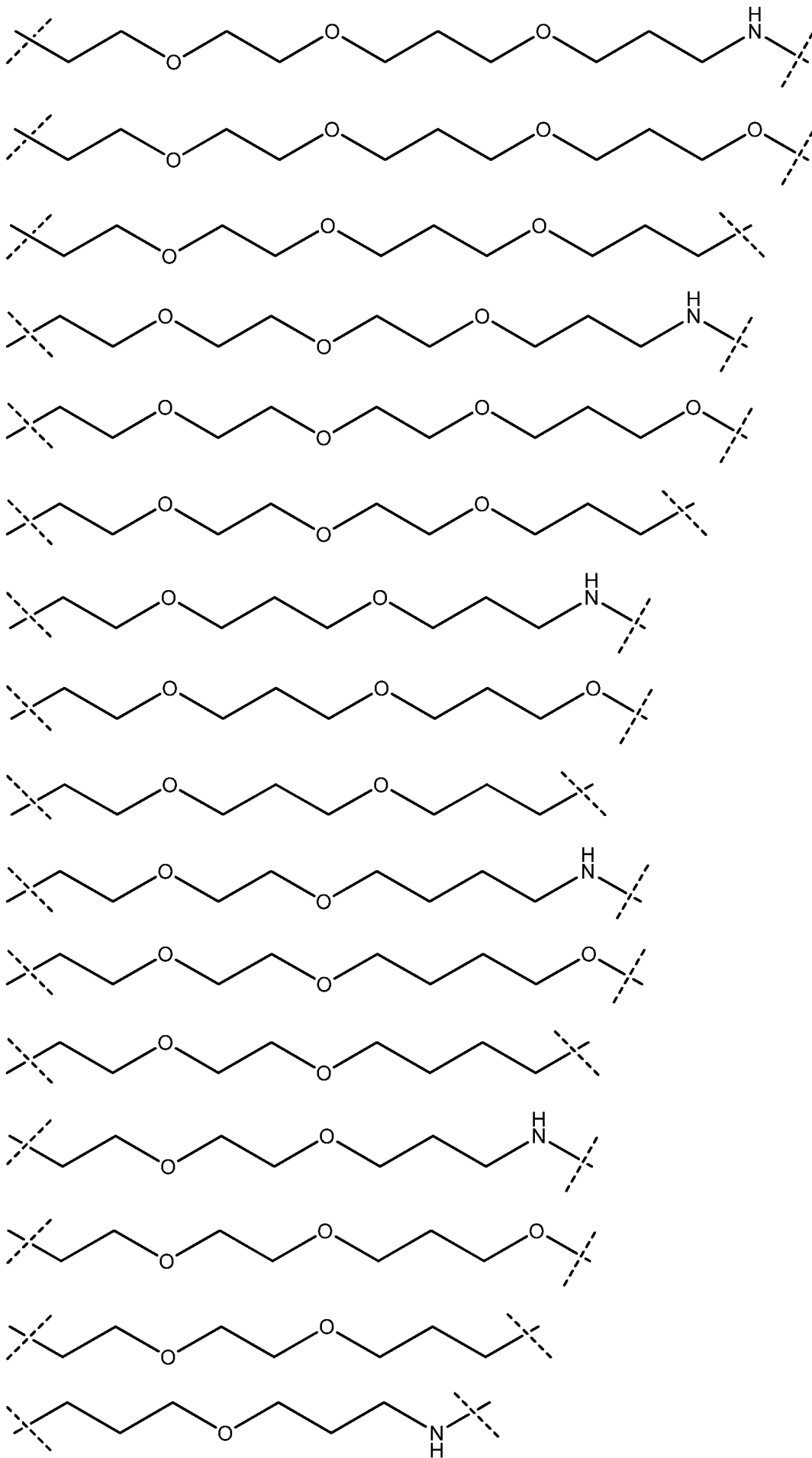


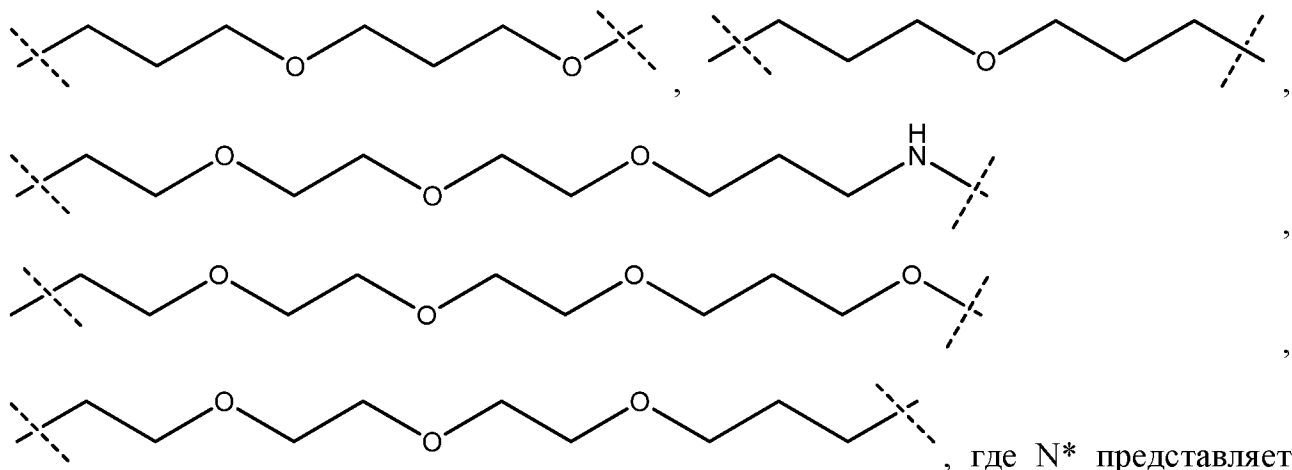






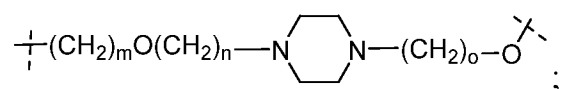
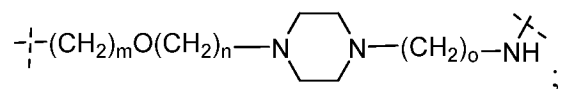
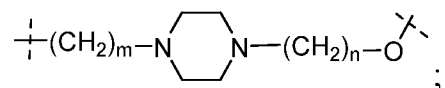
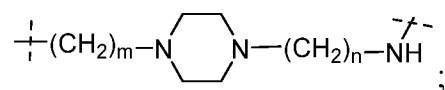
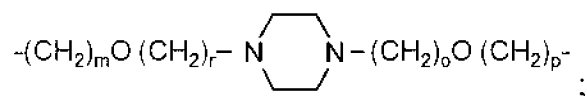
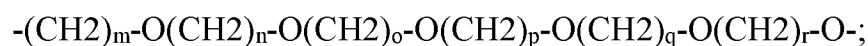
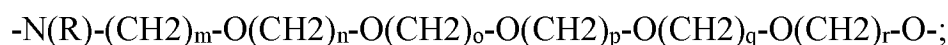
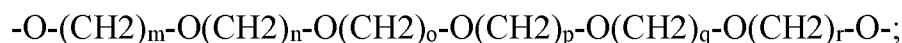
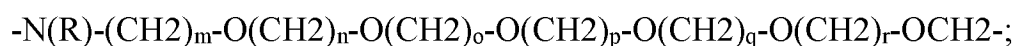


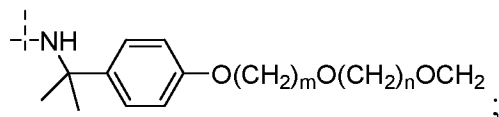
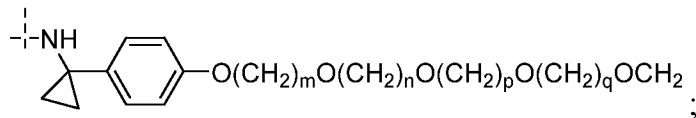
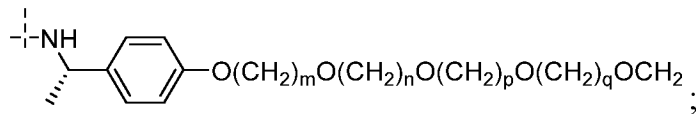
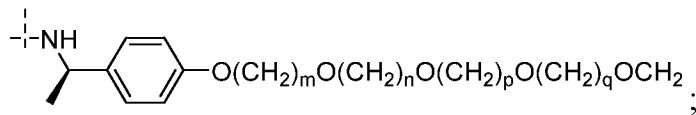
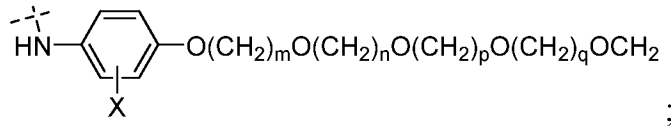
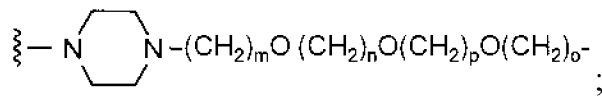
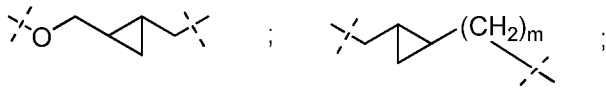
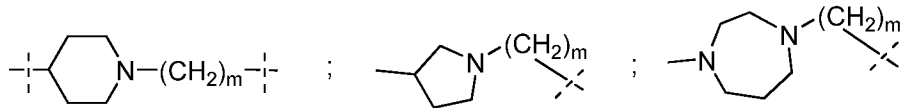
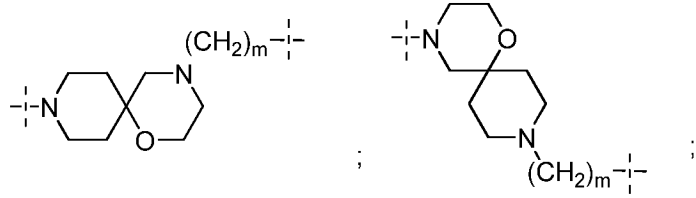
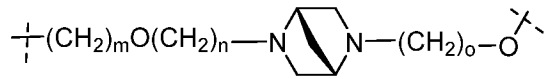
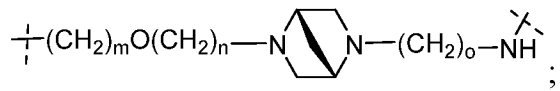


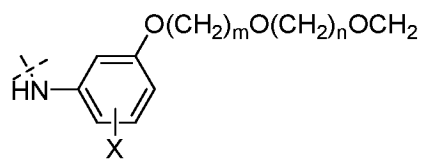


с собой атом азота, который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM, и - - - указывает на точку присоединения к ULM или PTM.

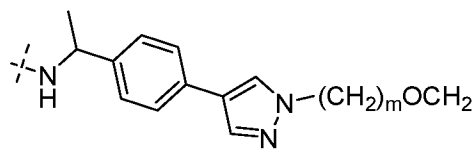
[00192] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L линкера (L) предусматривает группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:







и



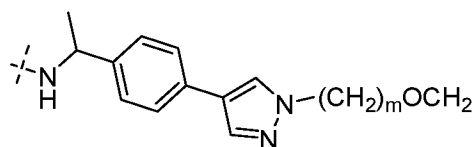
; где

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

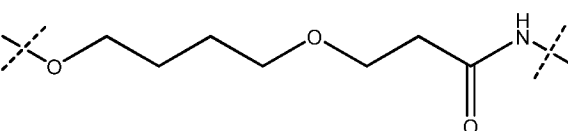
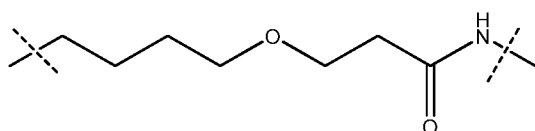
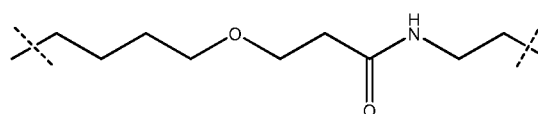
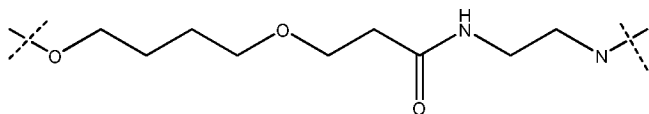
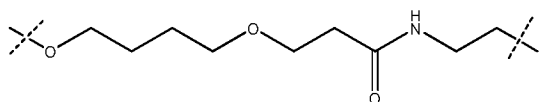
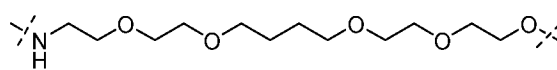
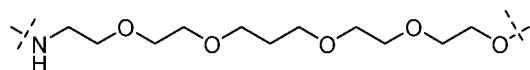
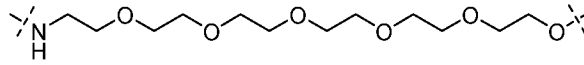
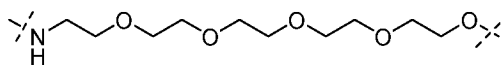
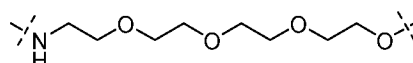
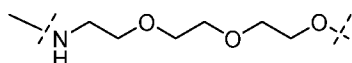
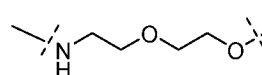
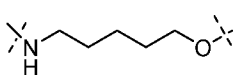
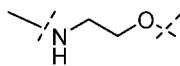
если число равняется нулю, то связь N-O или O-O отсутствует;

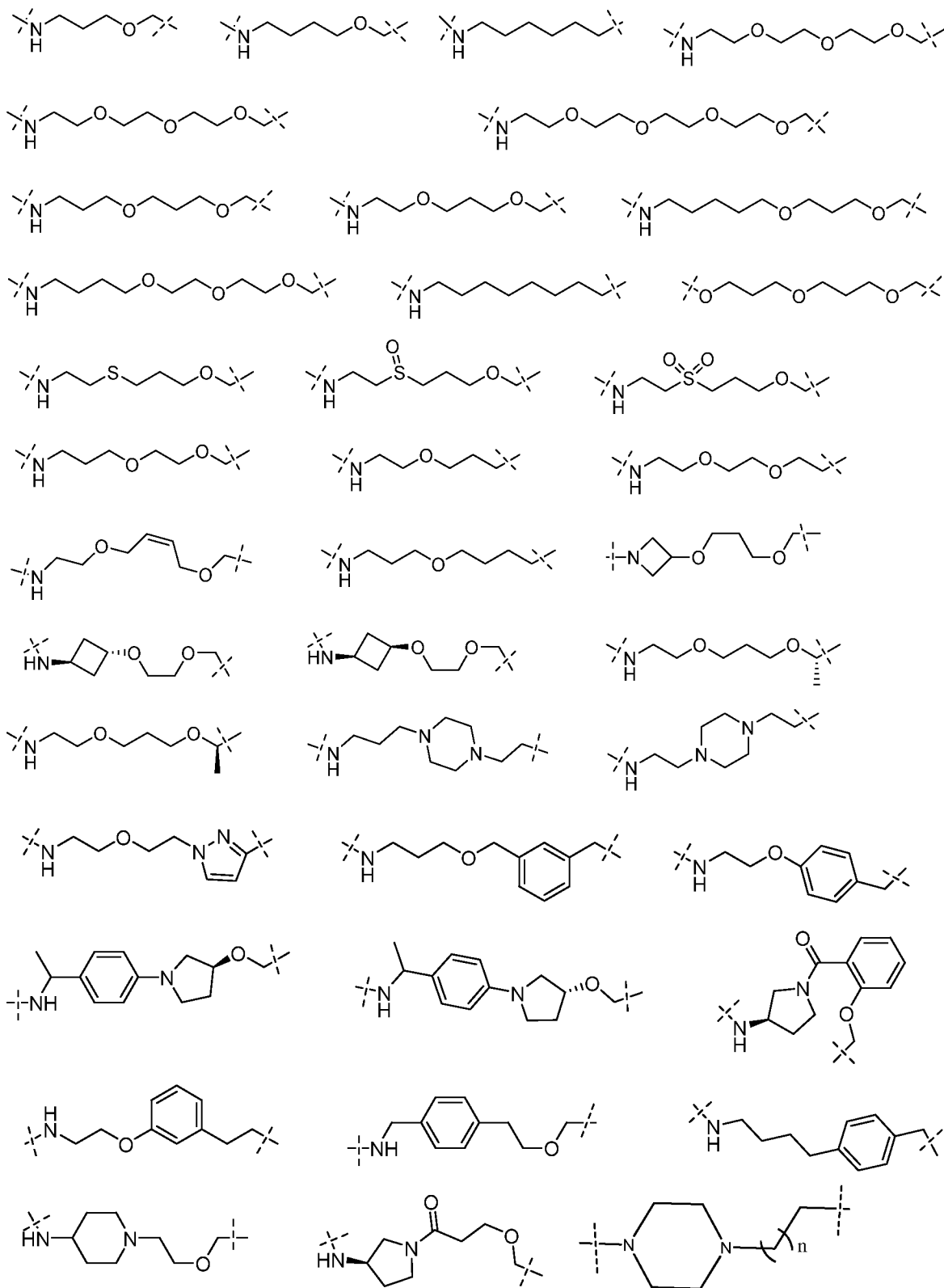
R в линкере представляет собой H, метил и этил;

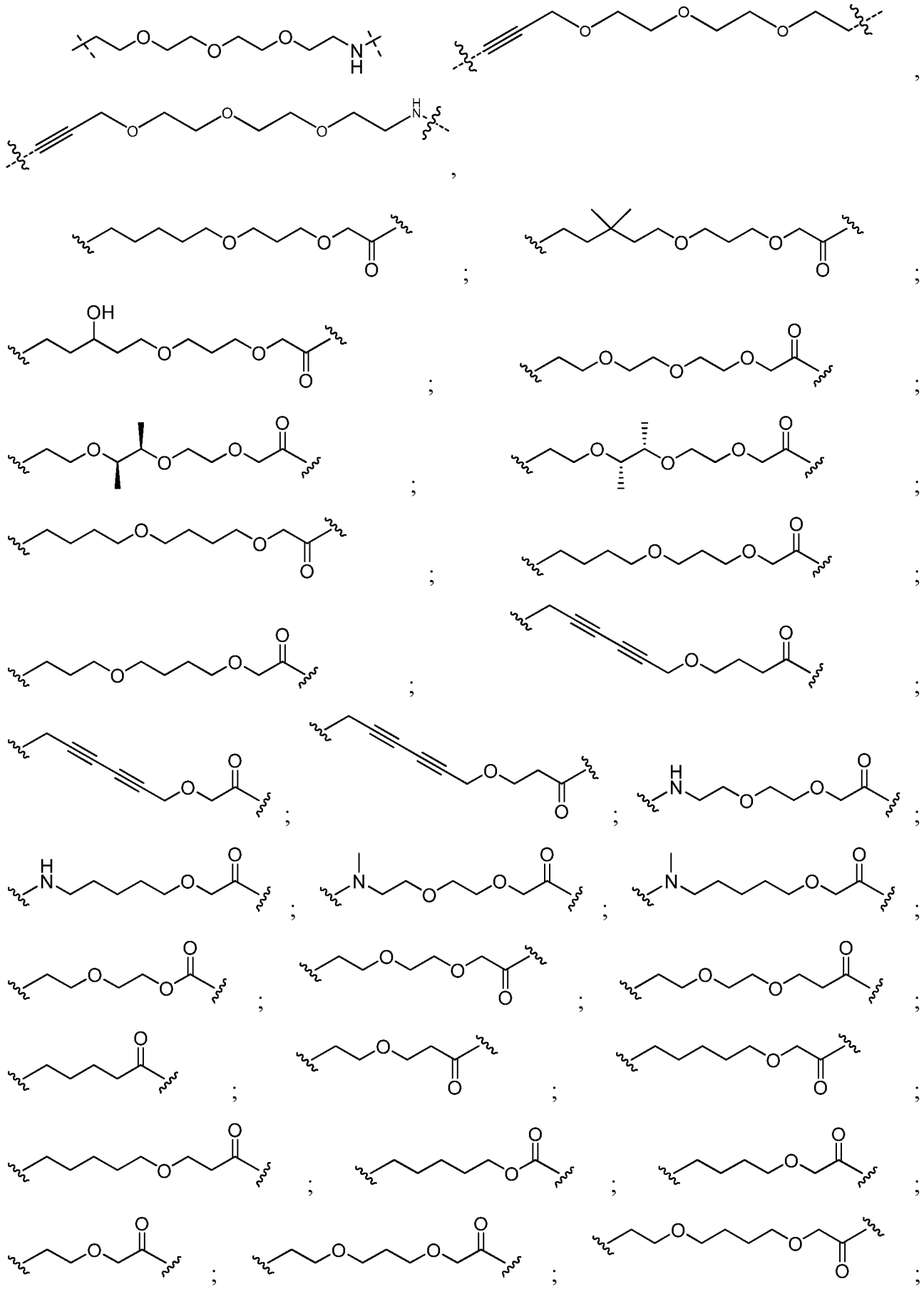
X в линкере представляет собой H и F

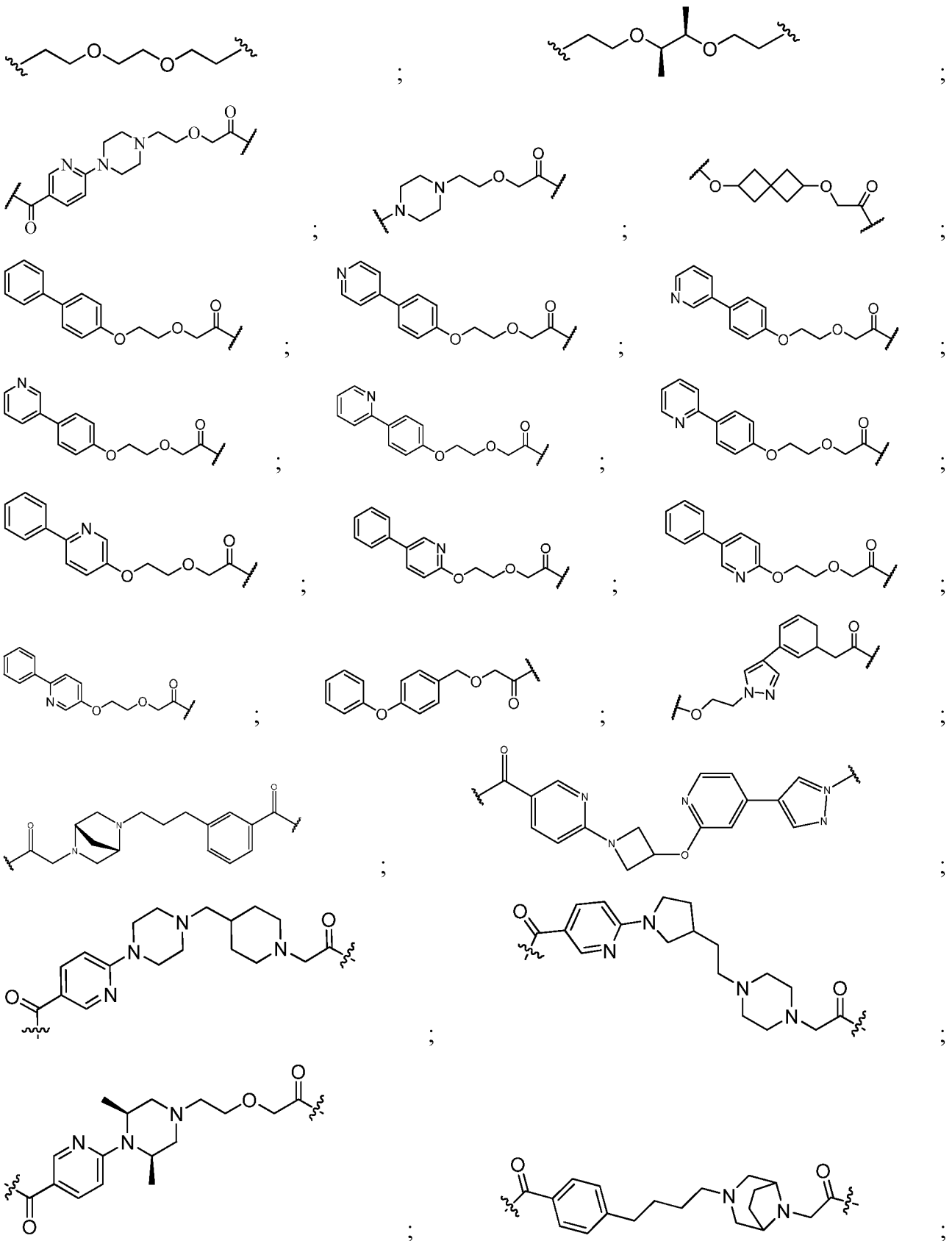


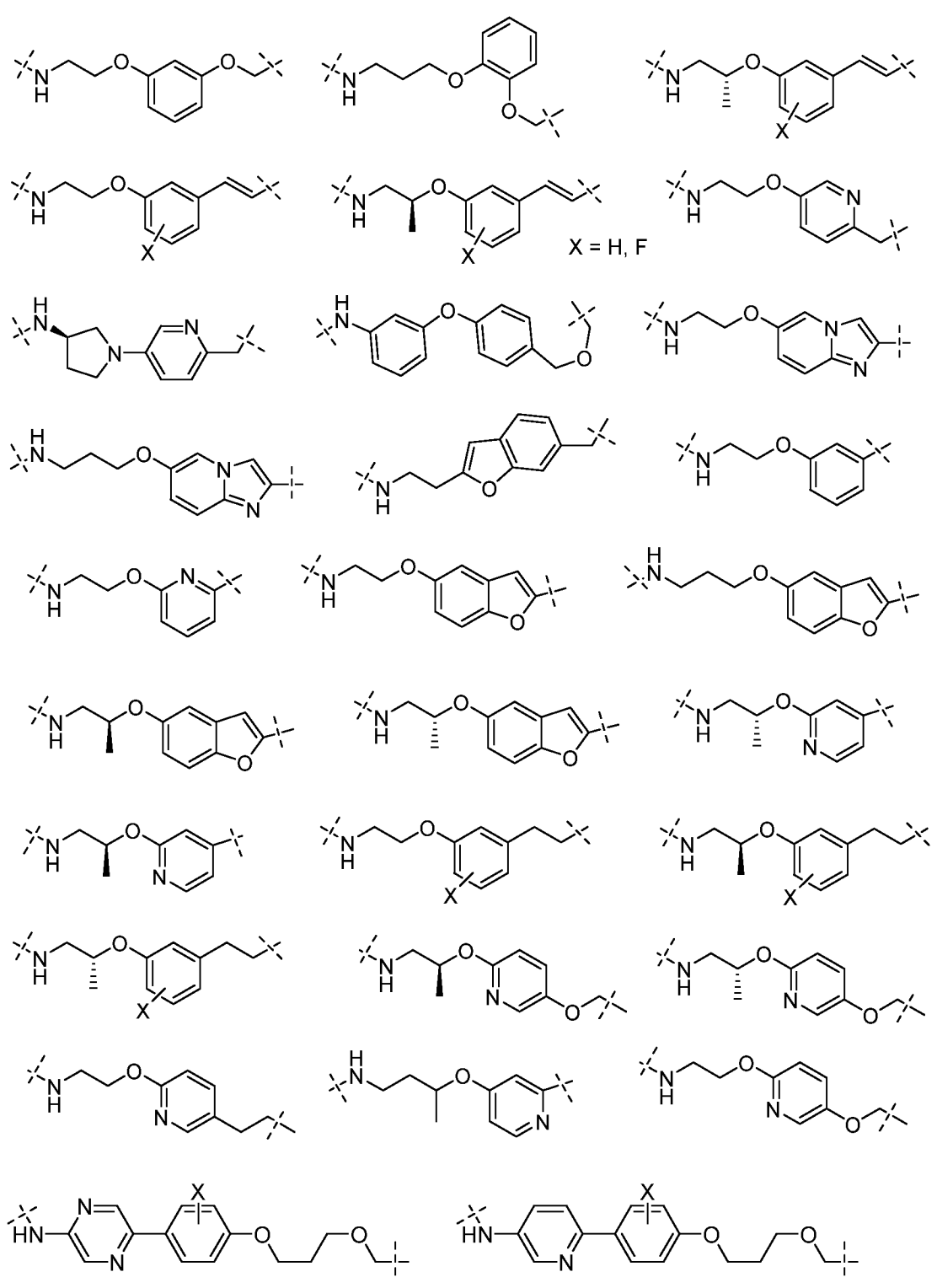
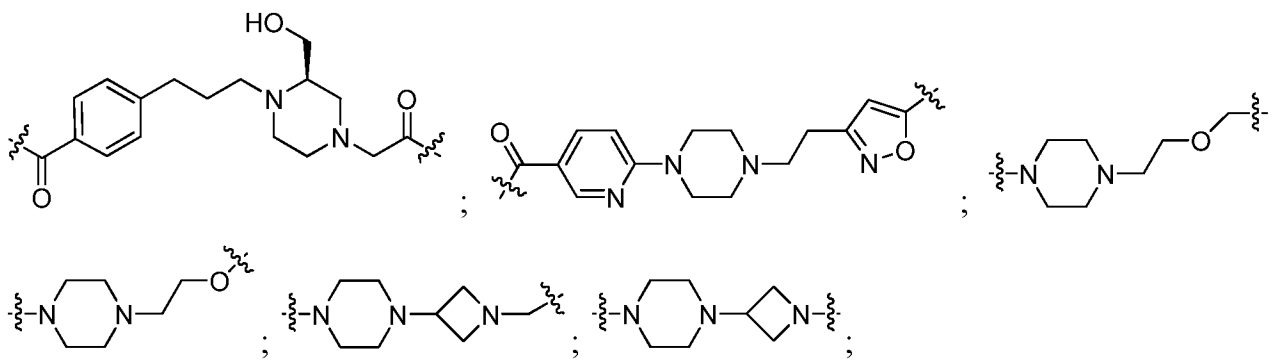
где m в линкере может равняться 2, 3, 4, 5,

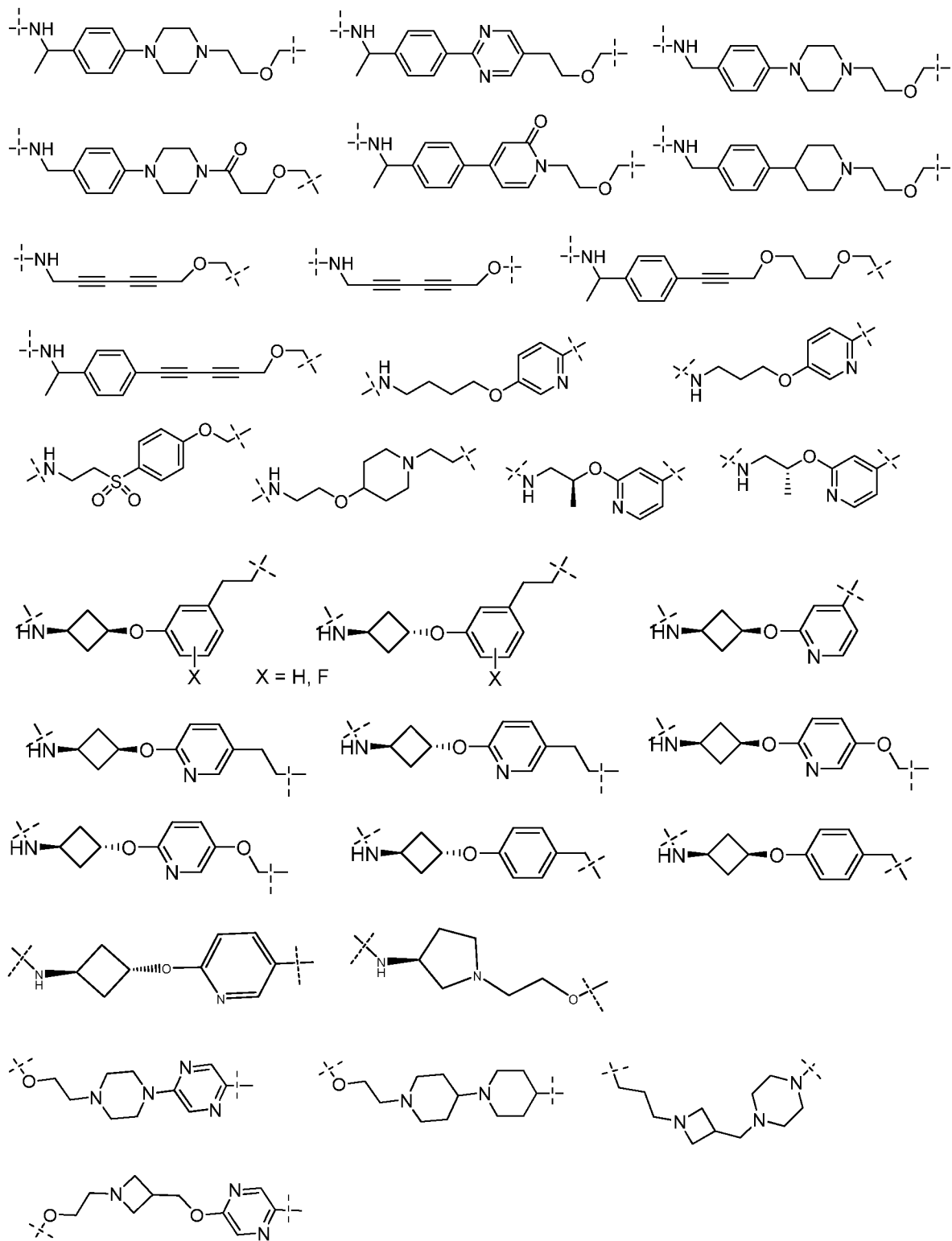


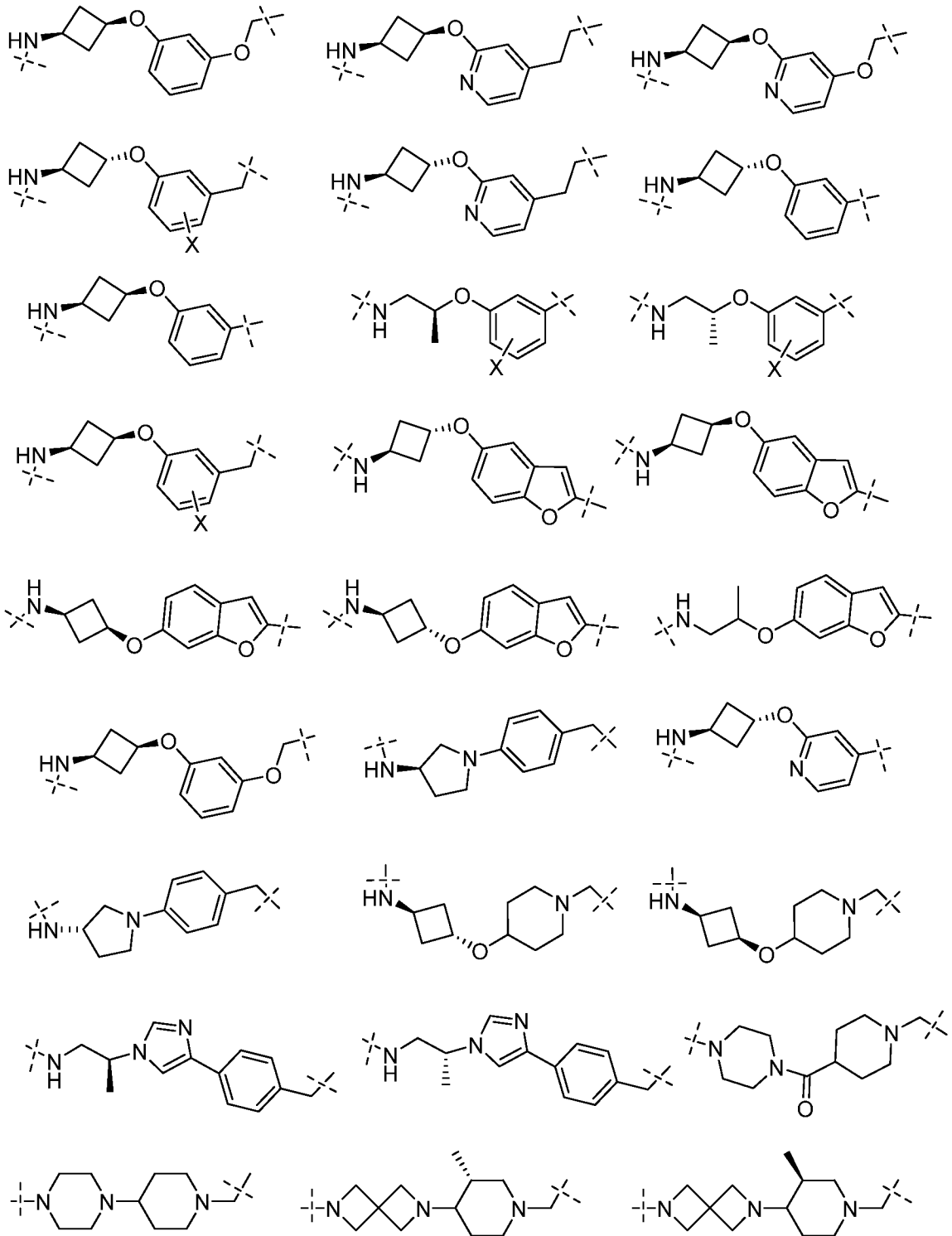


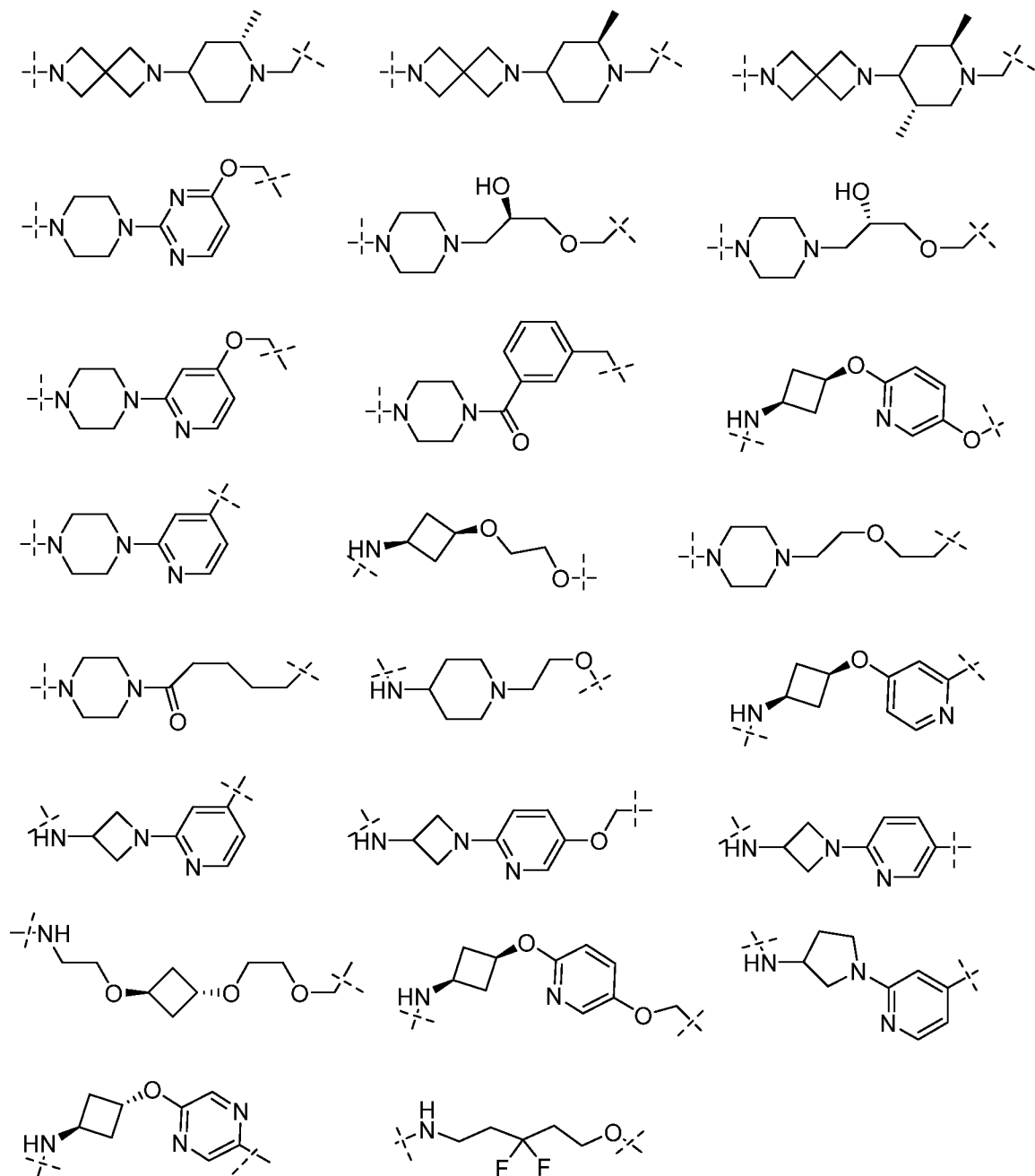






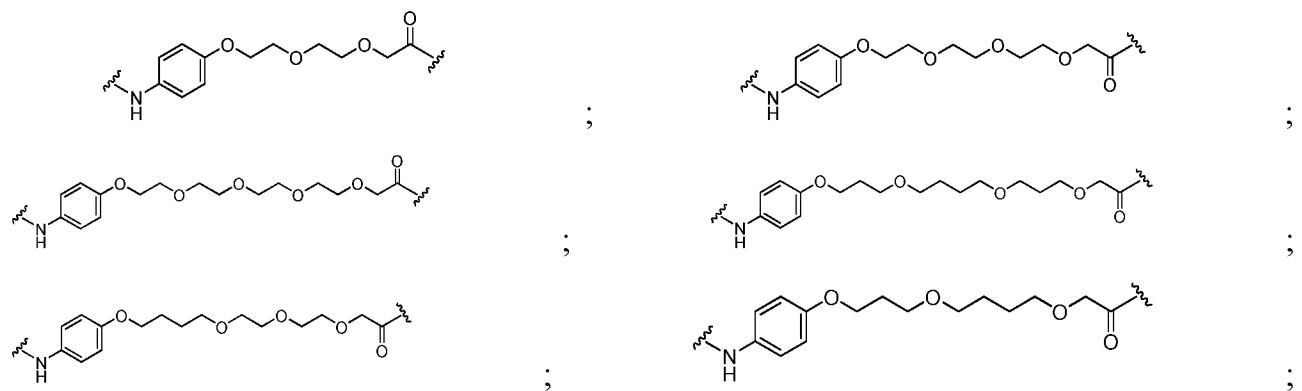
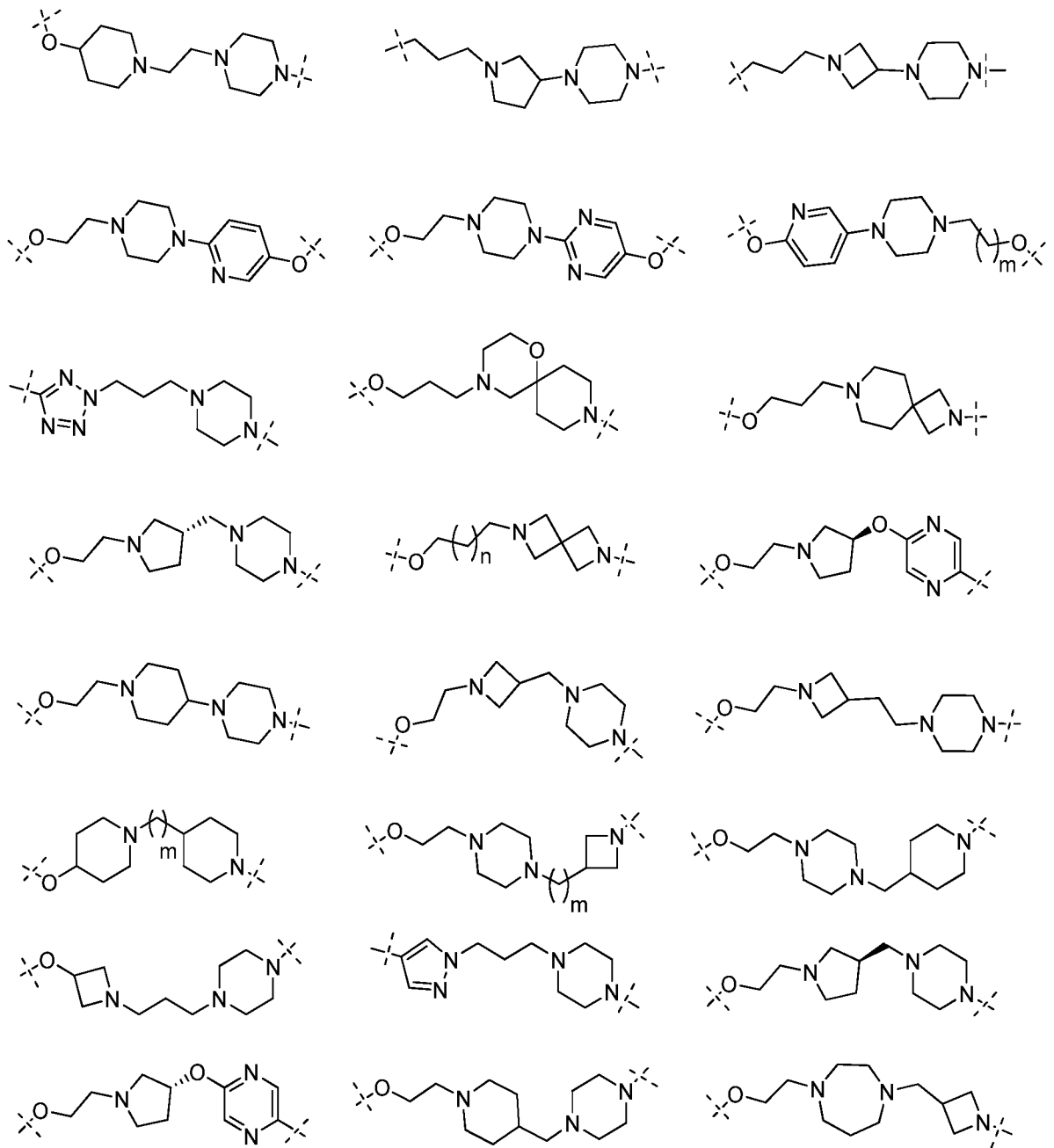


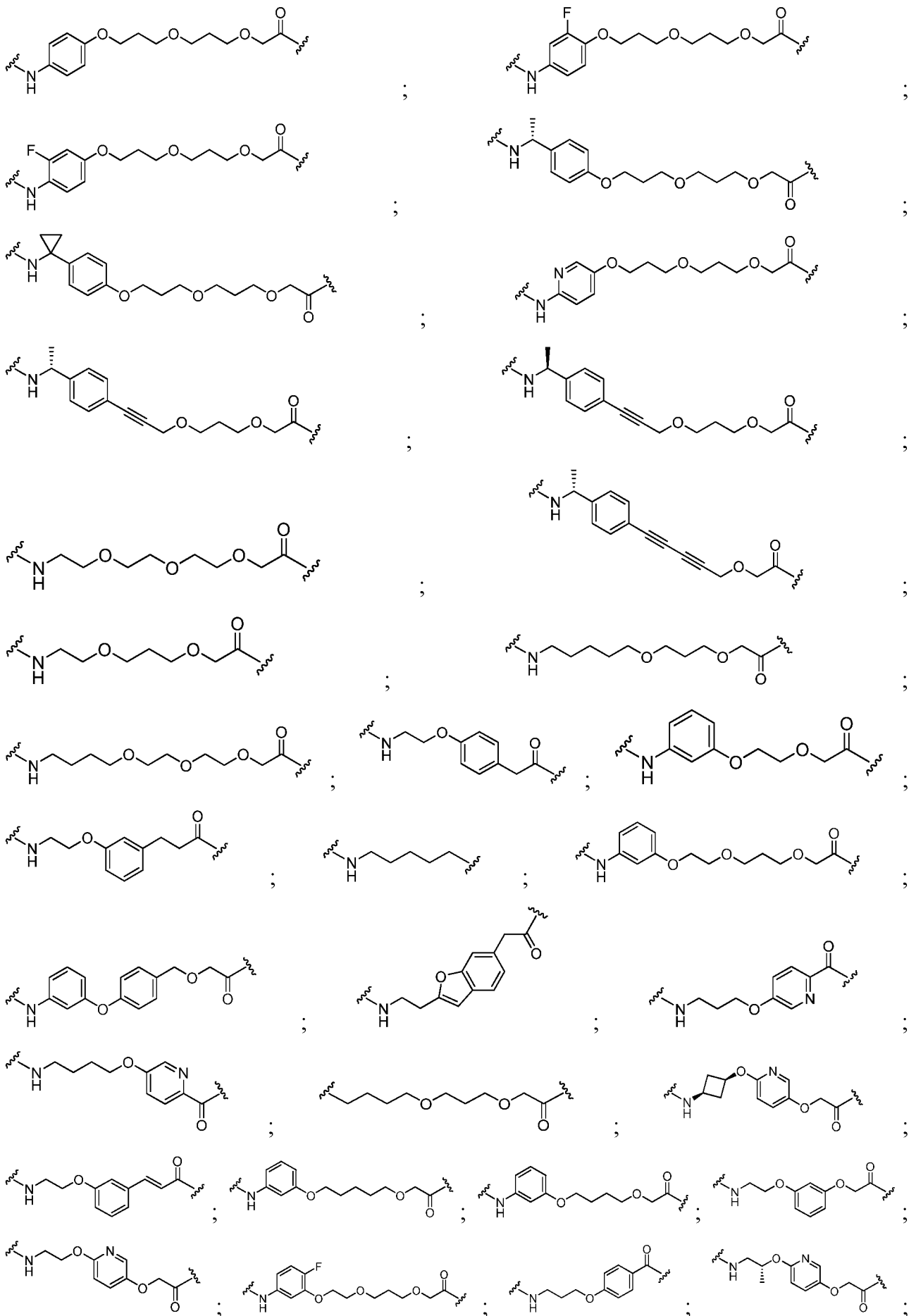


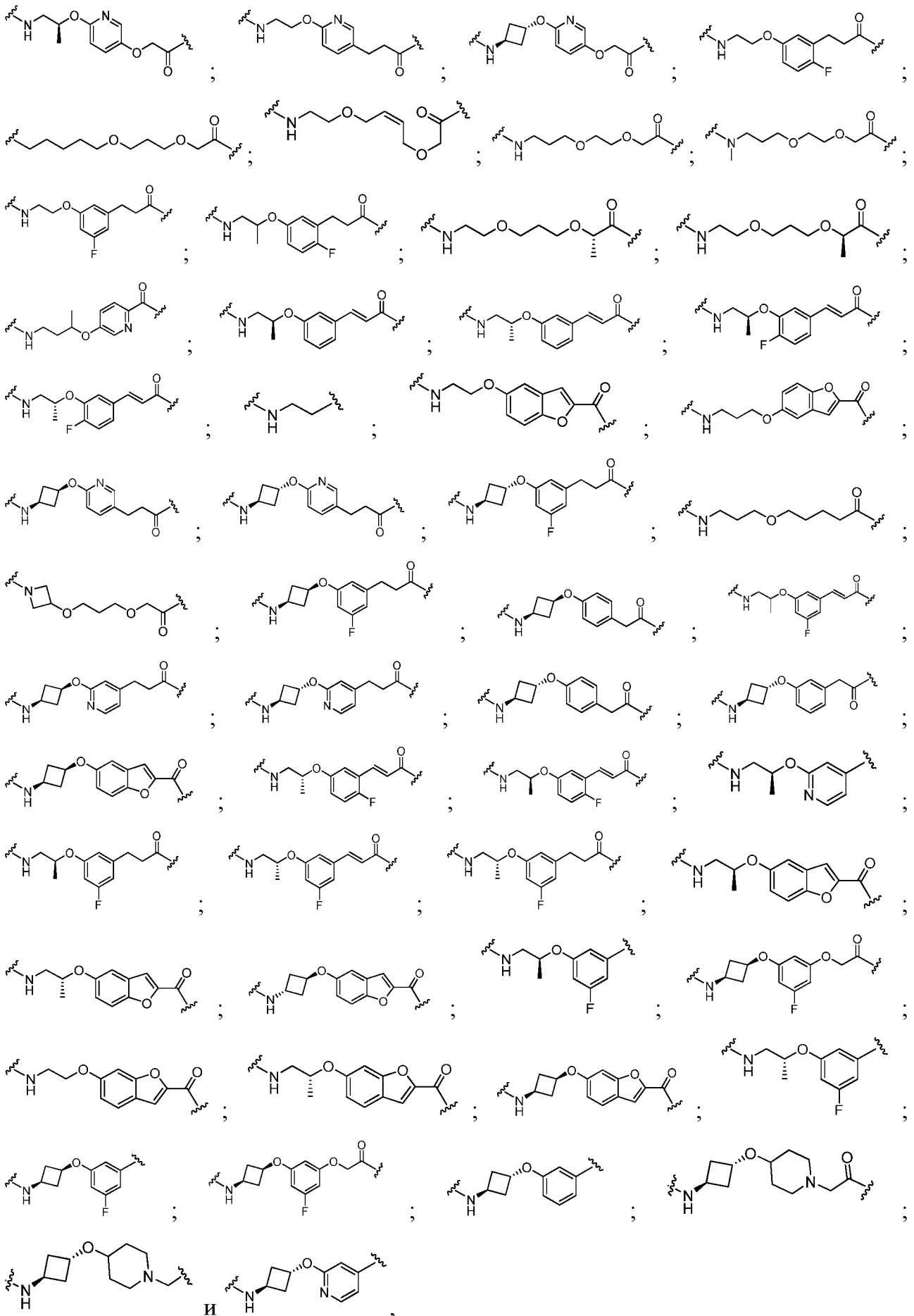


где каждый из n и m в линкере независимо может равняться 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

[00193] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) выбрано из группы, состоящей из:

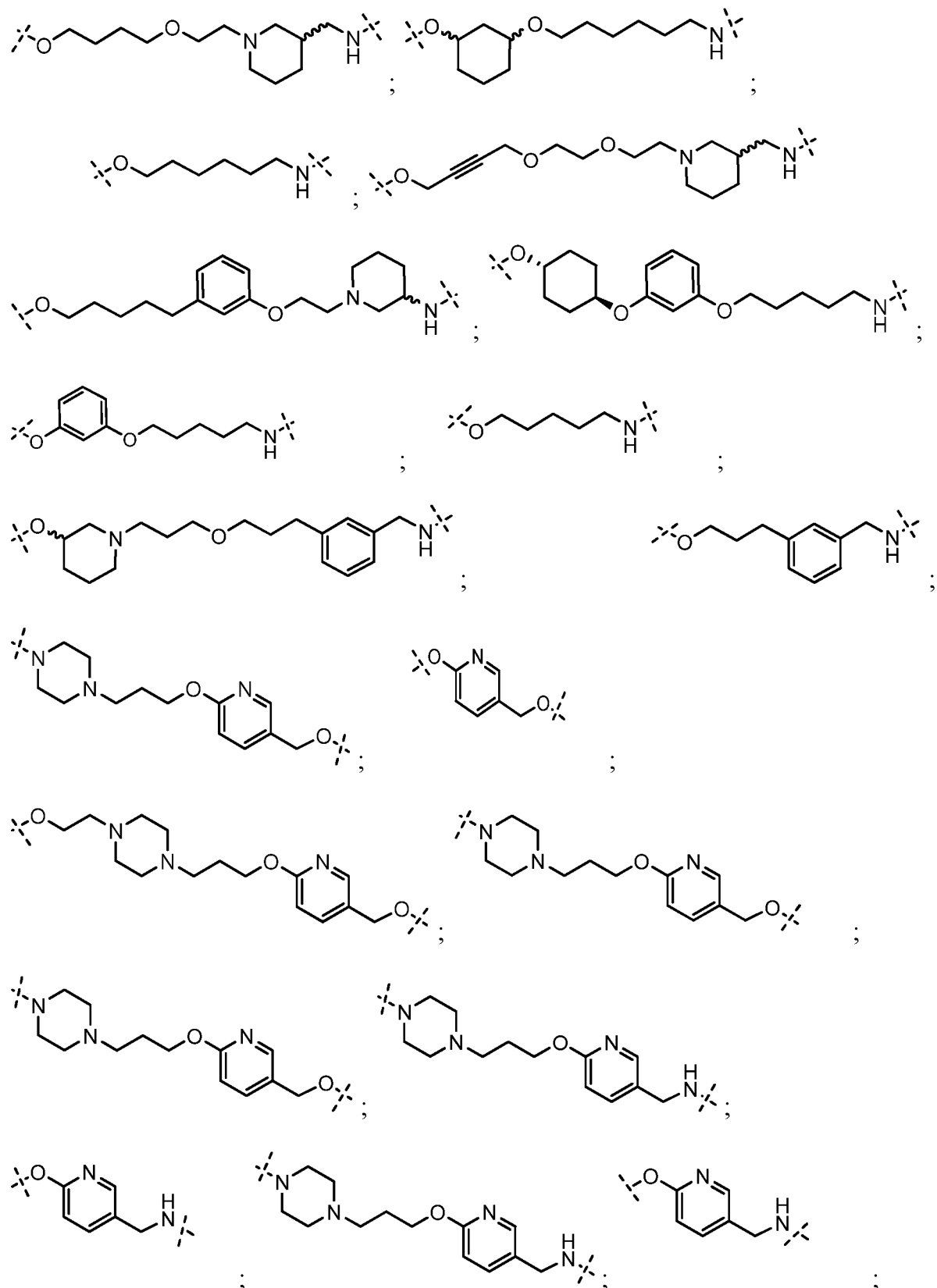


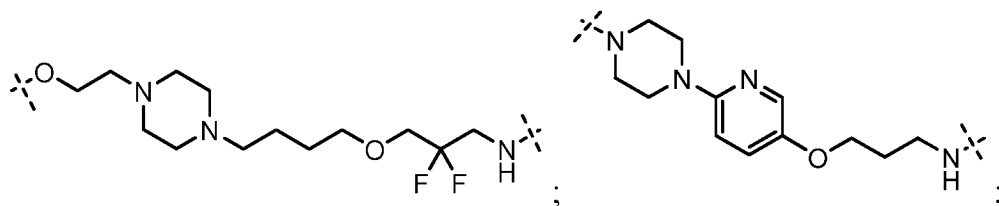
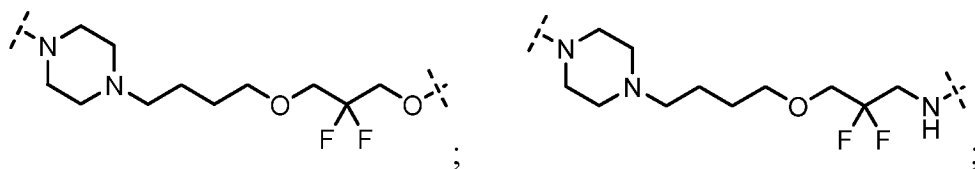
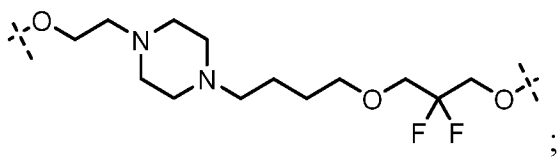
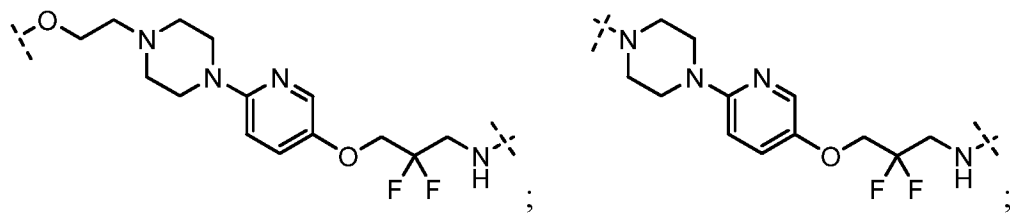
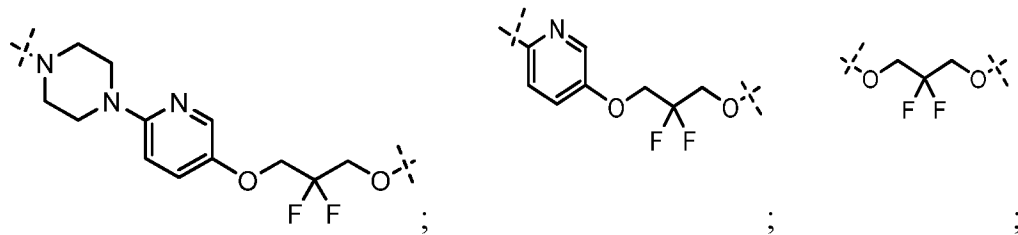
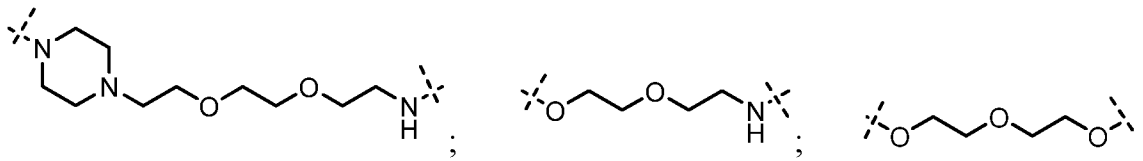
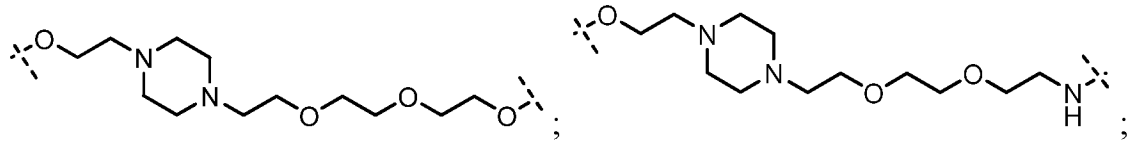


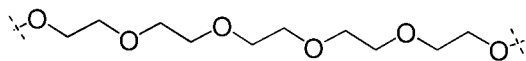
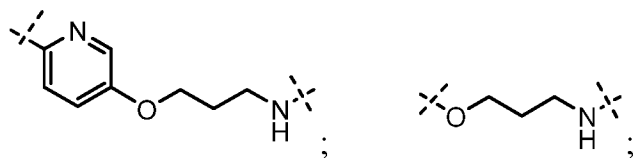


где каждый m и n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

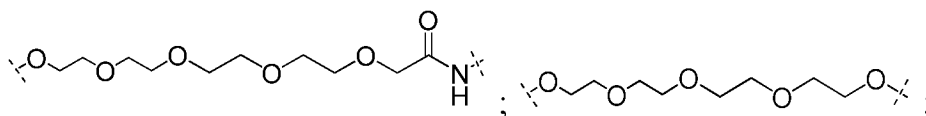
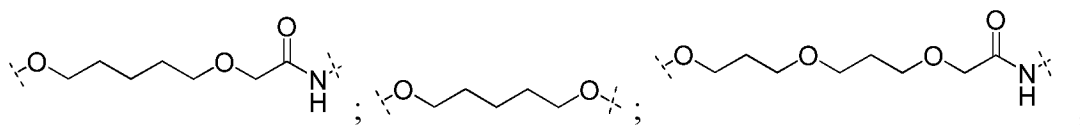
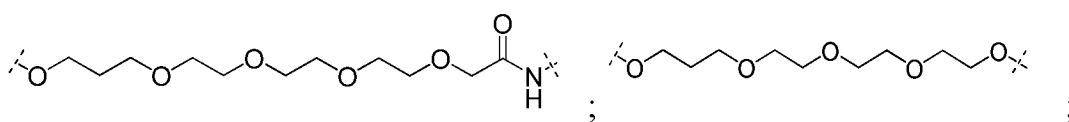
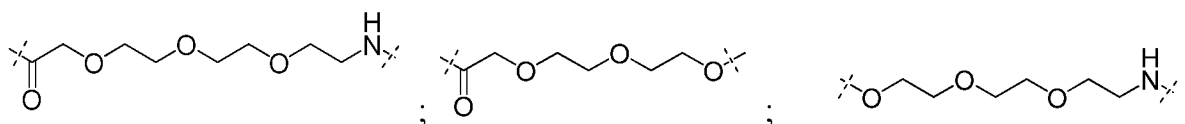
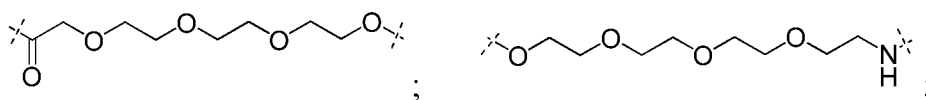
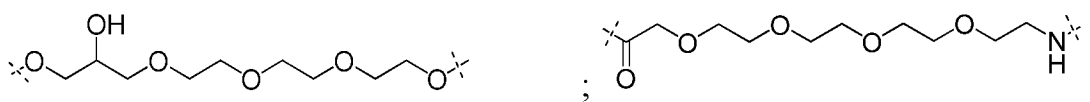
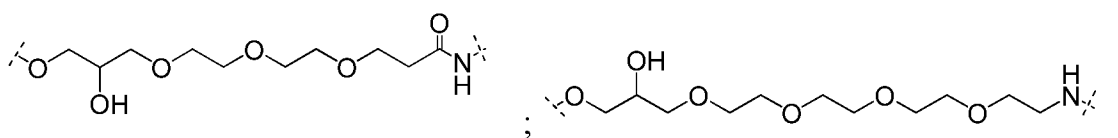
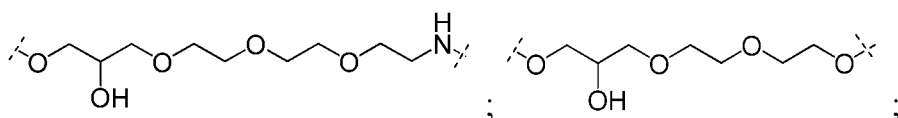
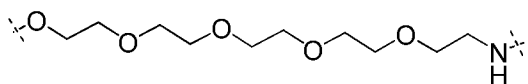
[00194] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) выбрано из группы, состоящей из:

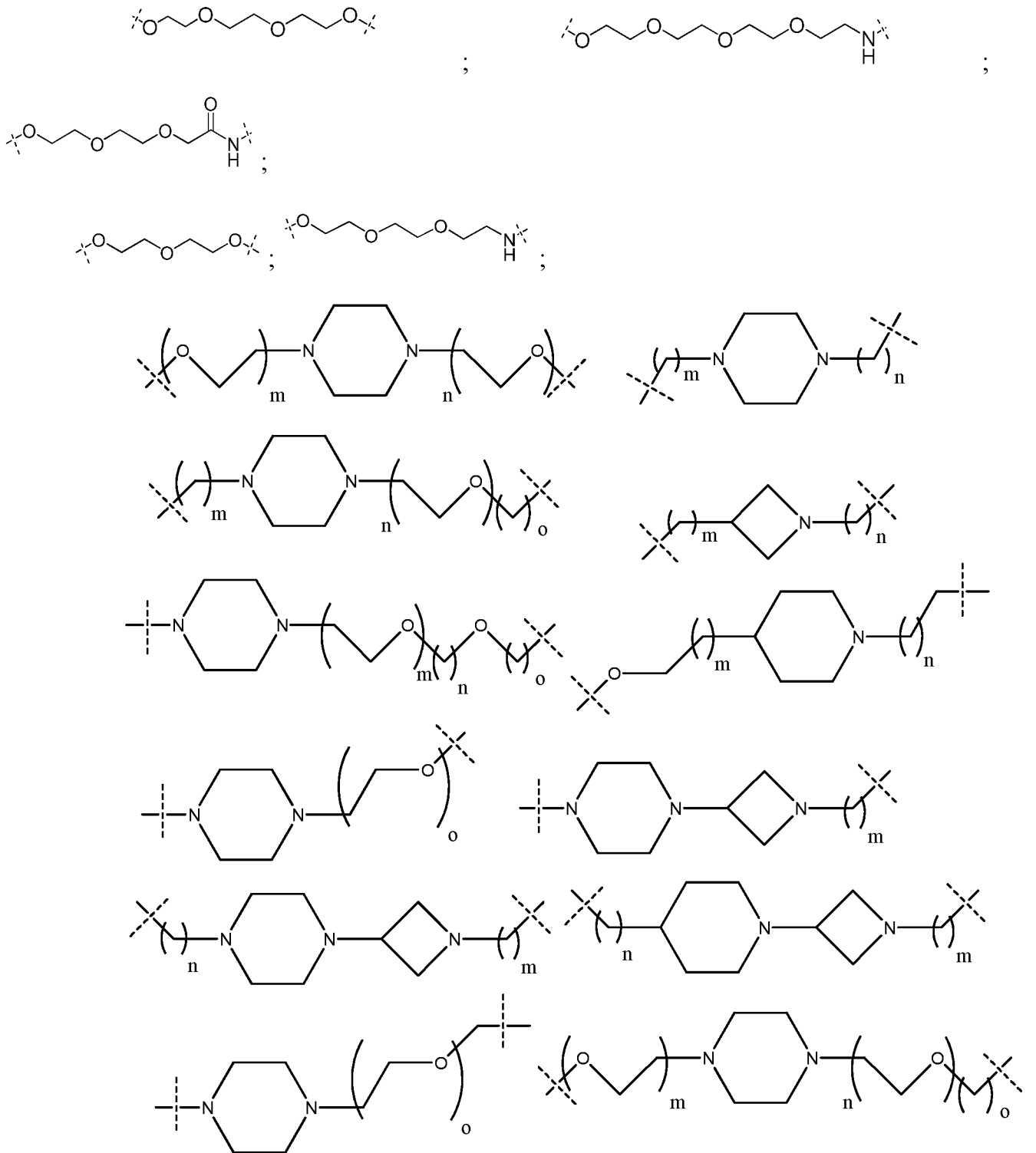


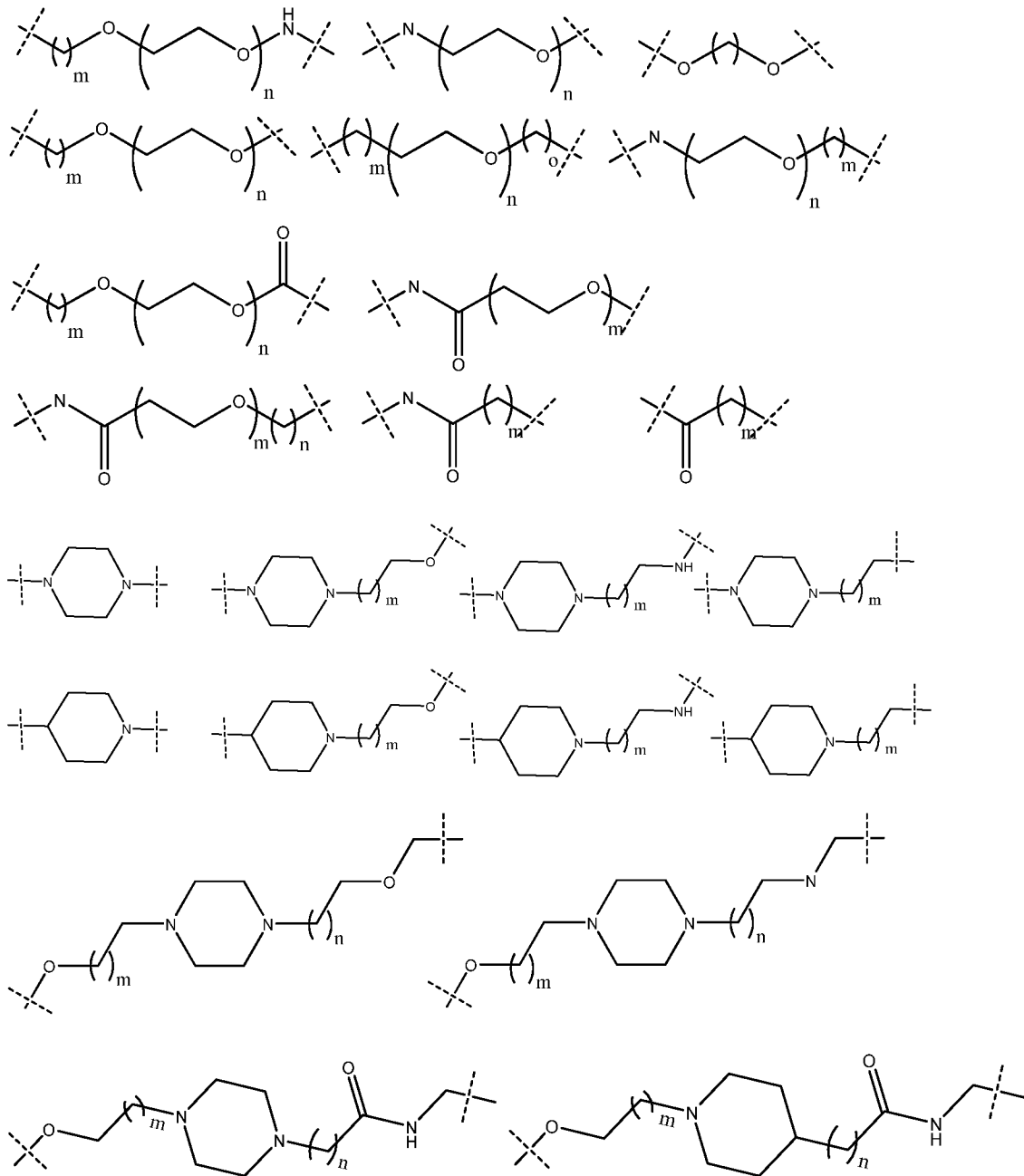


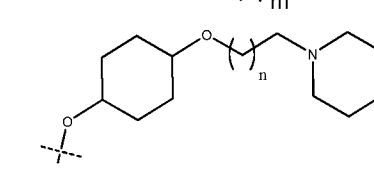
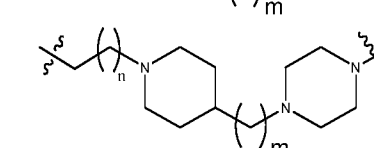
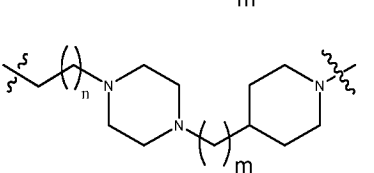
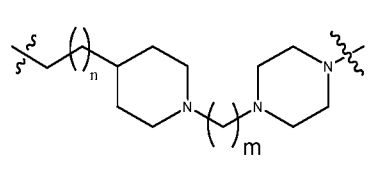
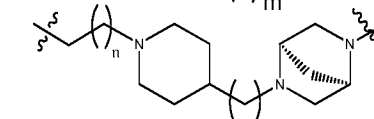
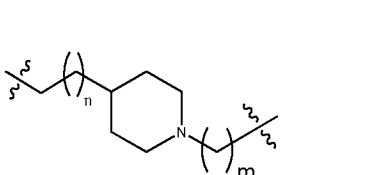
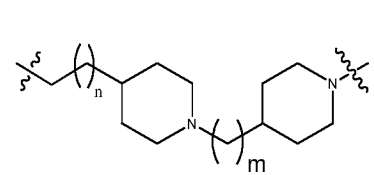
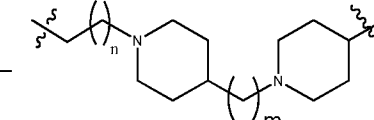
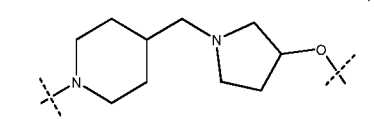
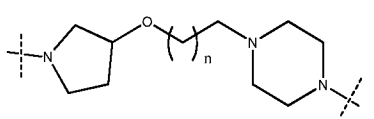
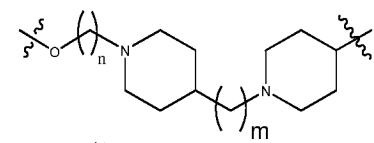
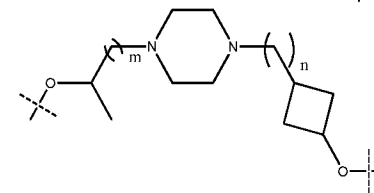
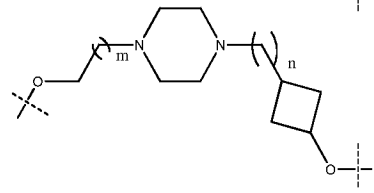
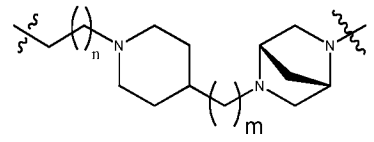
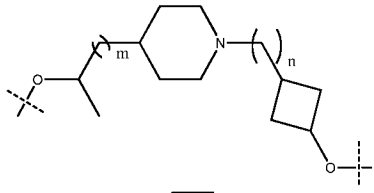
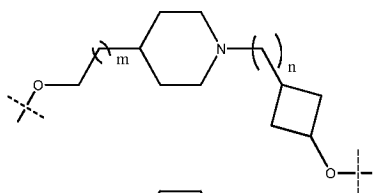


;

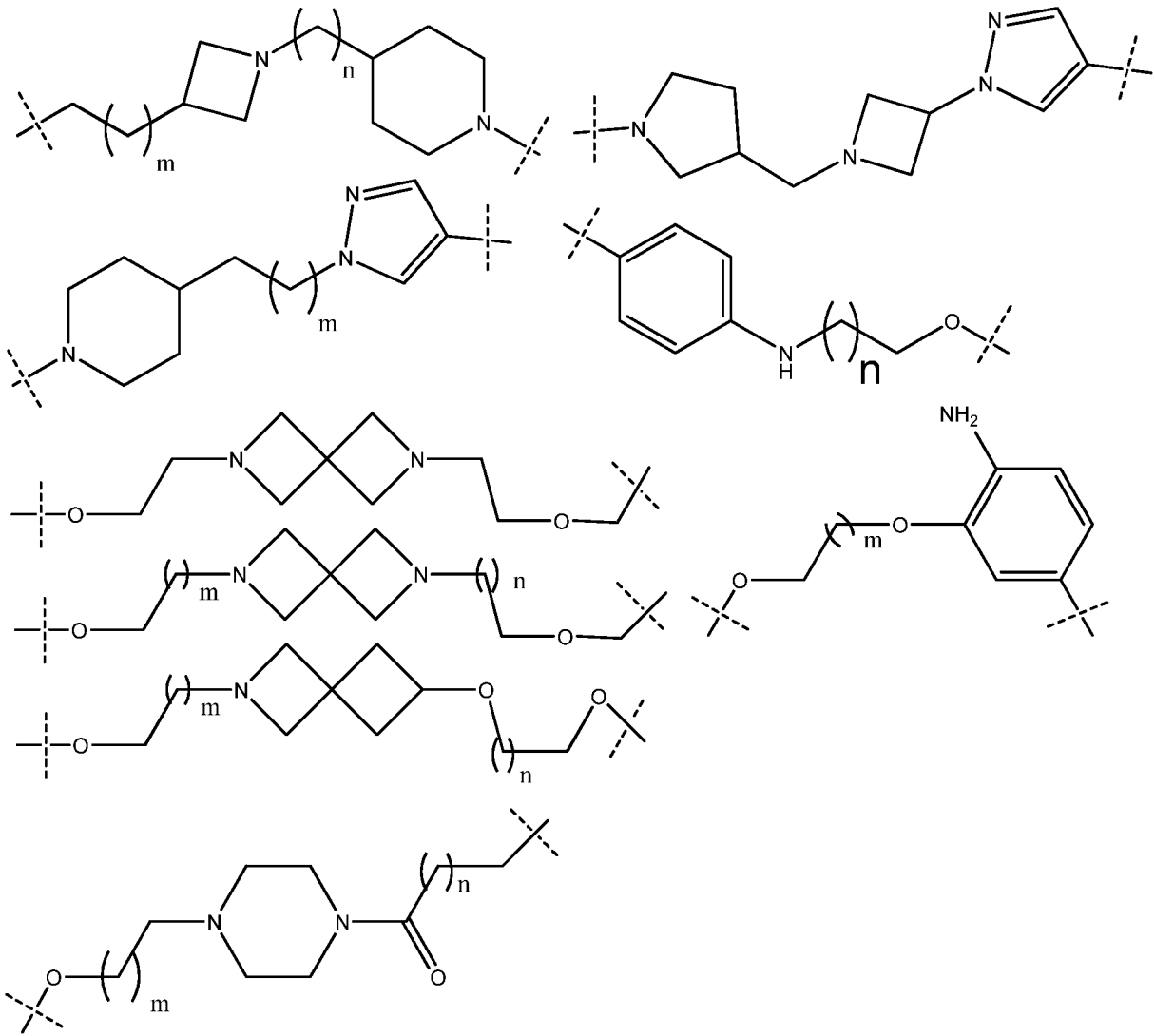


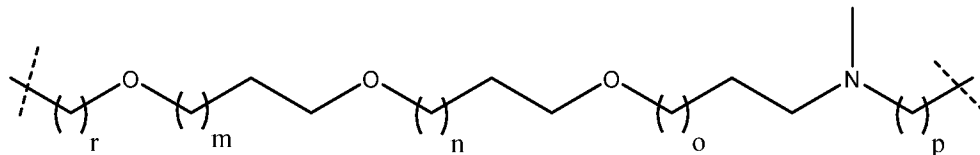
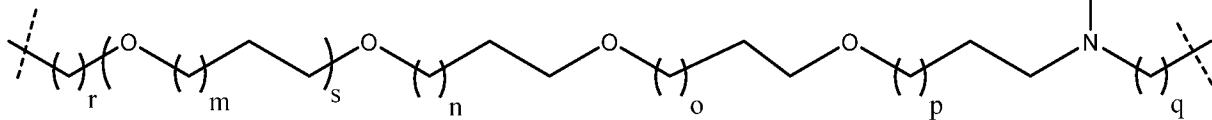
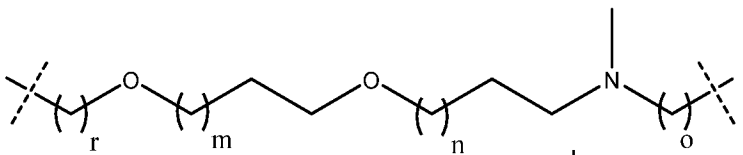
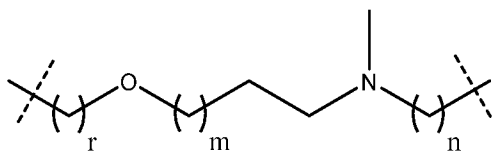
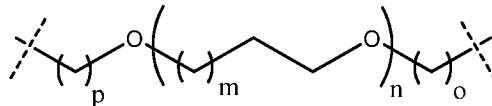
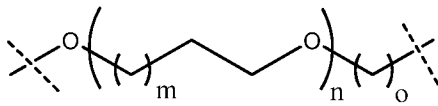
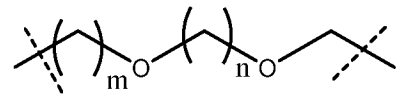
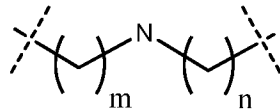
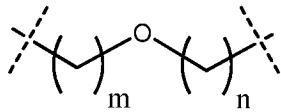
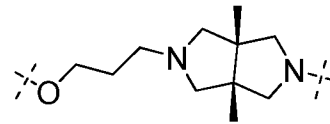
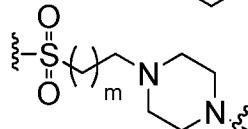
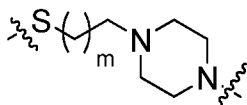
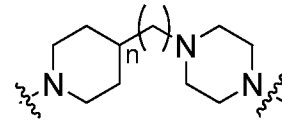
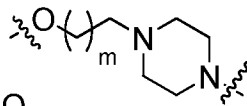
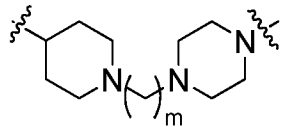
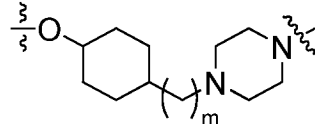
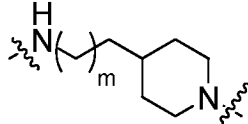
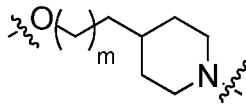
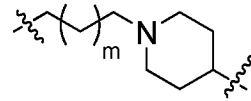
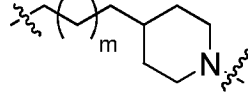
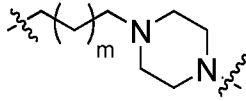
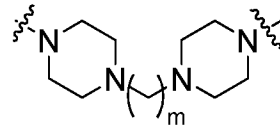
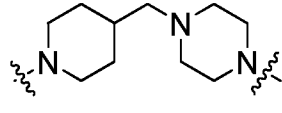
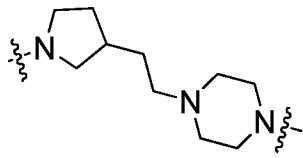


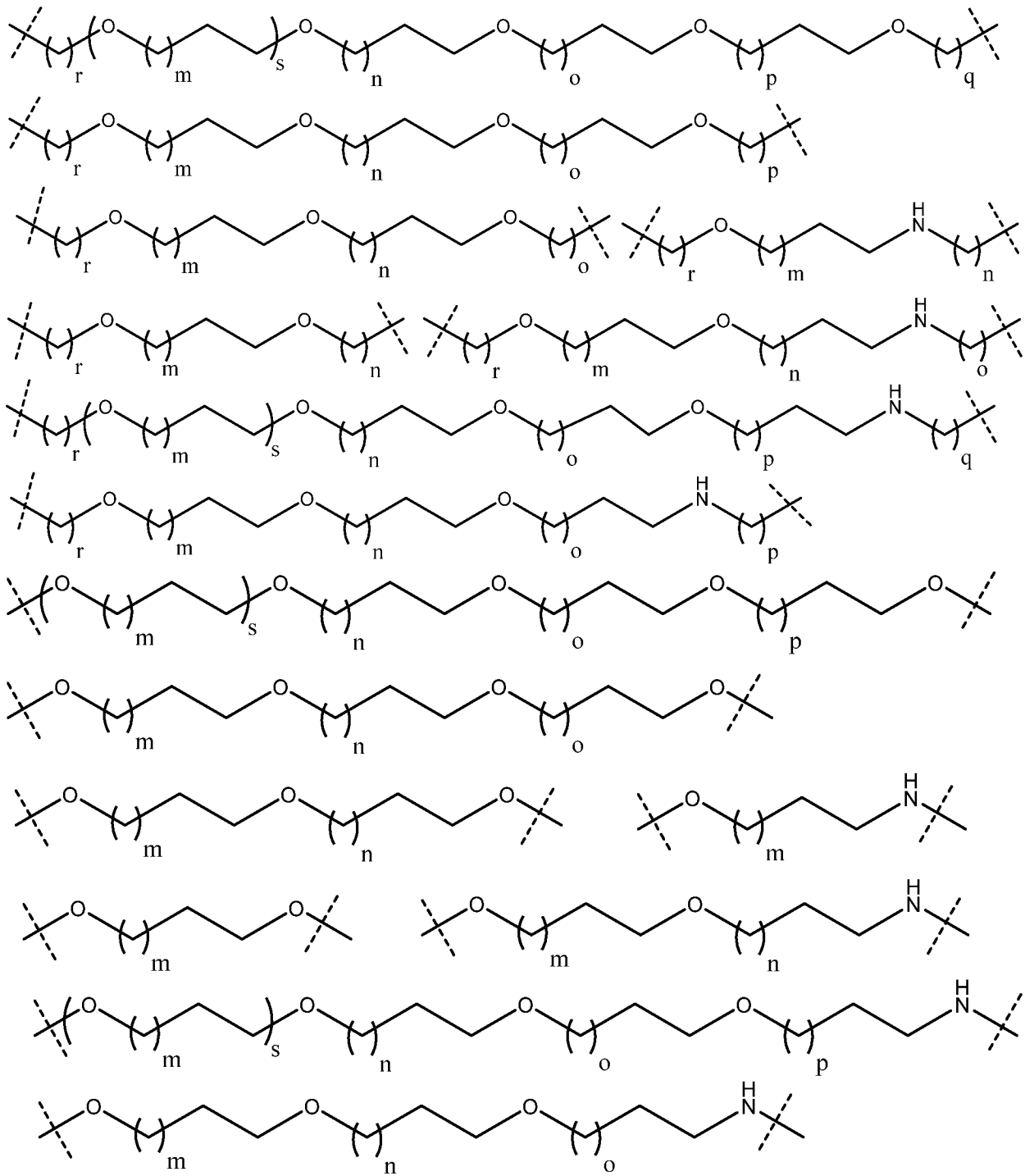


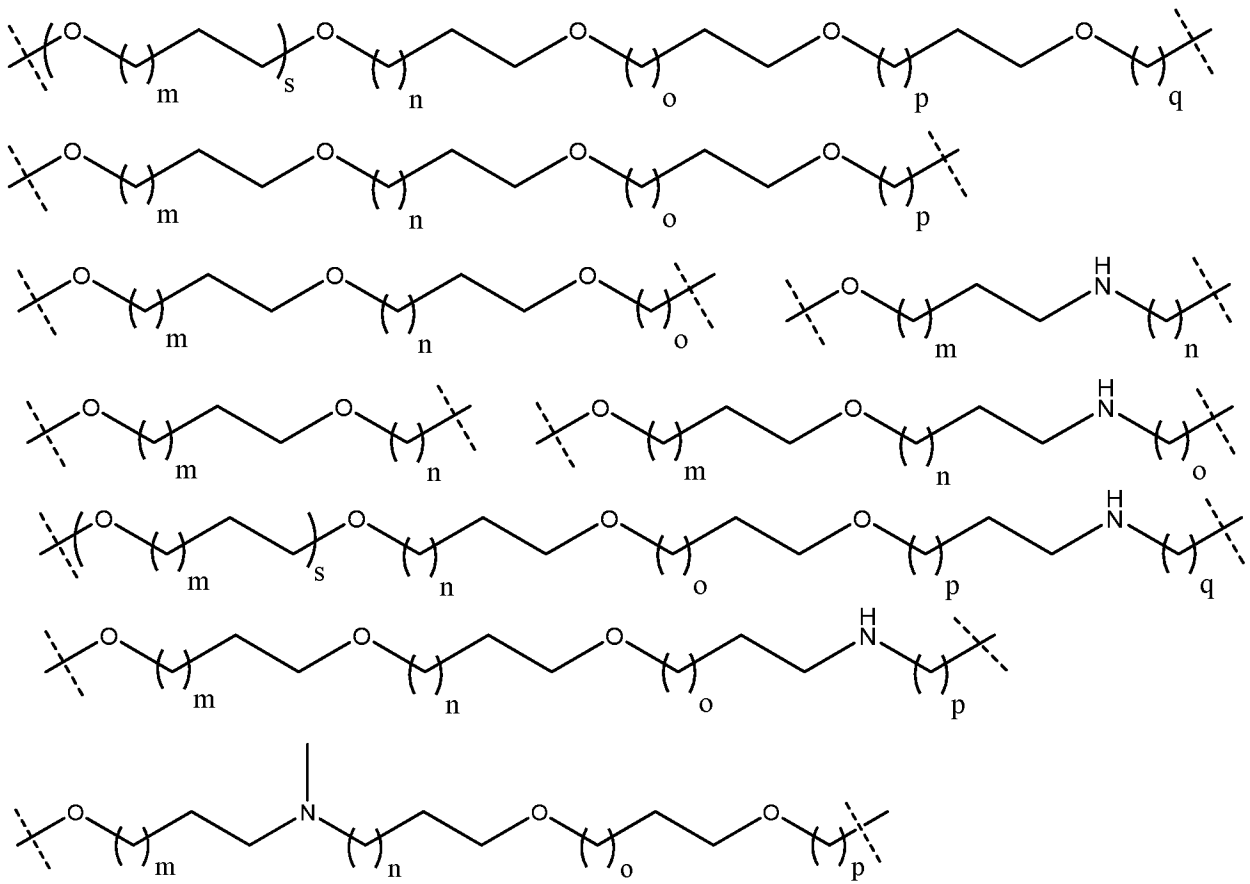


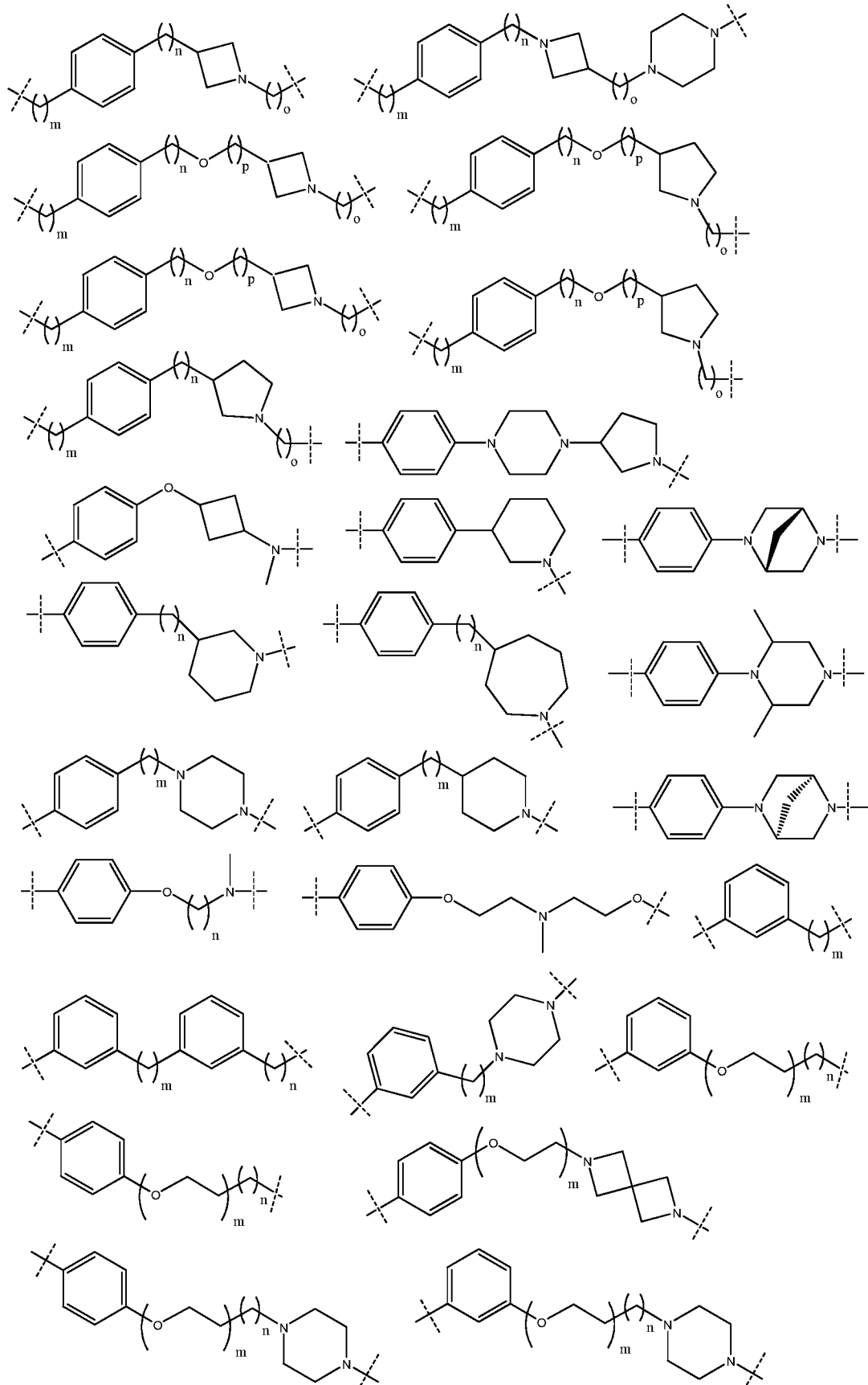
Я

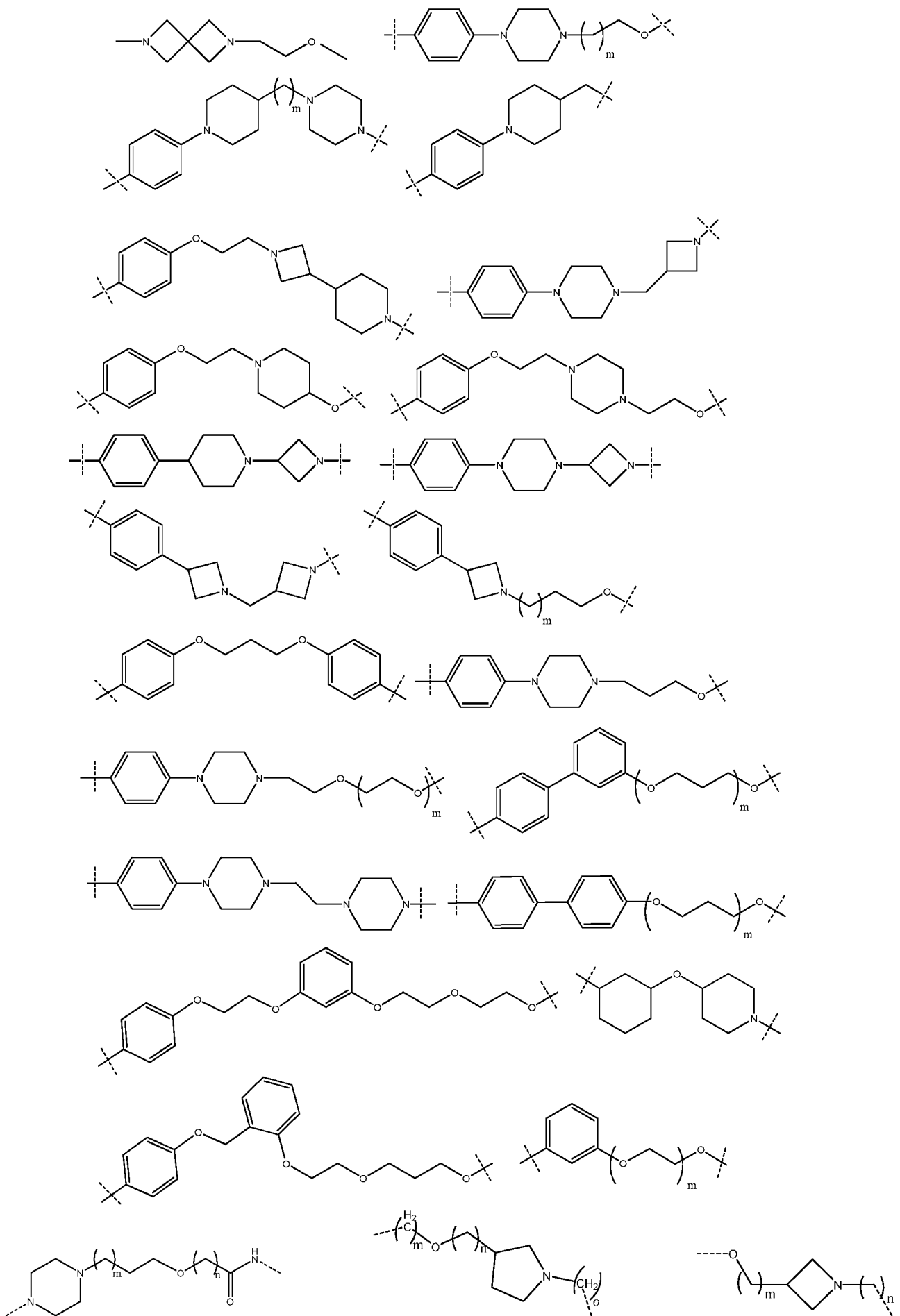


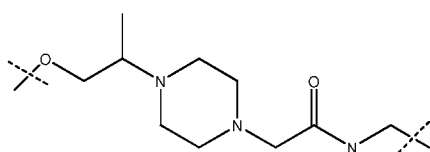
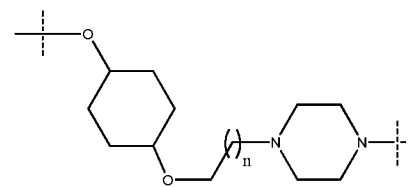
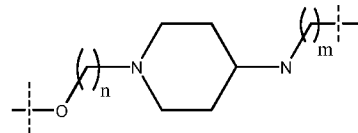
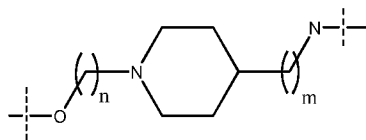
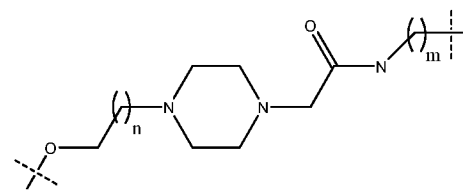
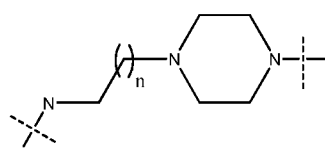
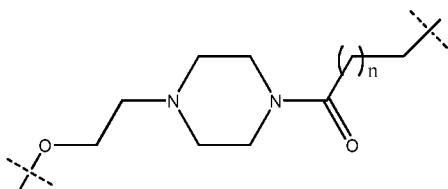
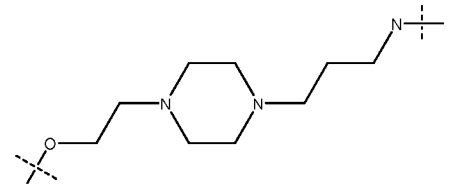
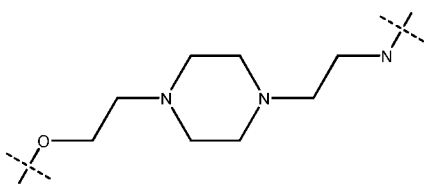
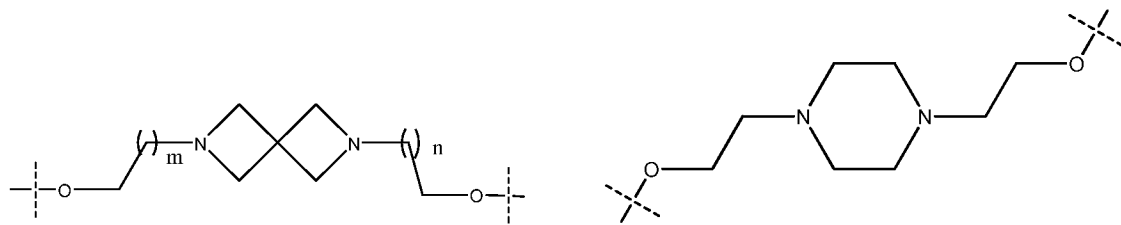
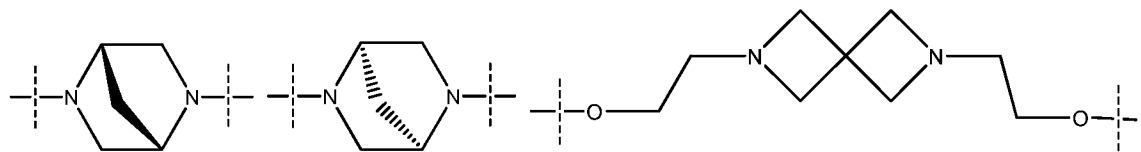
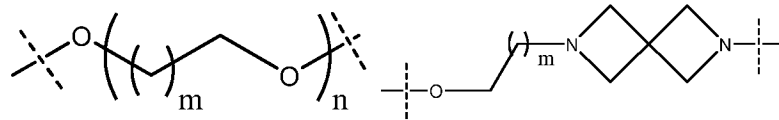
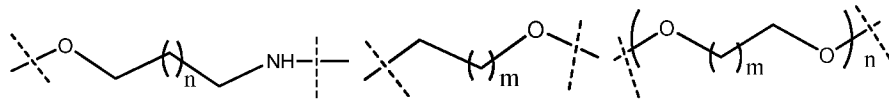
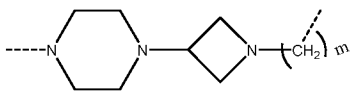


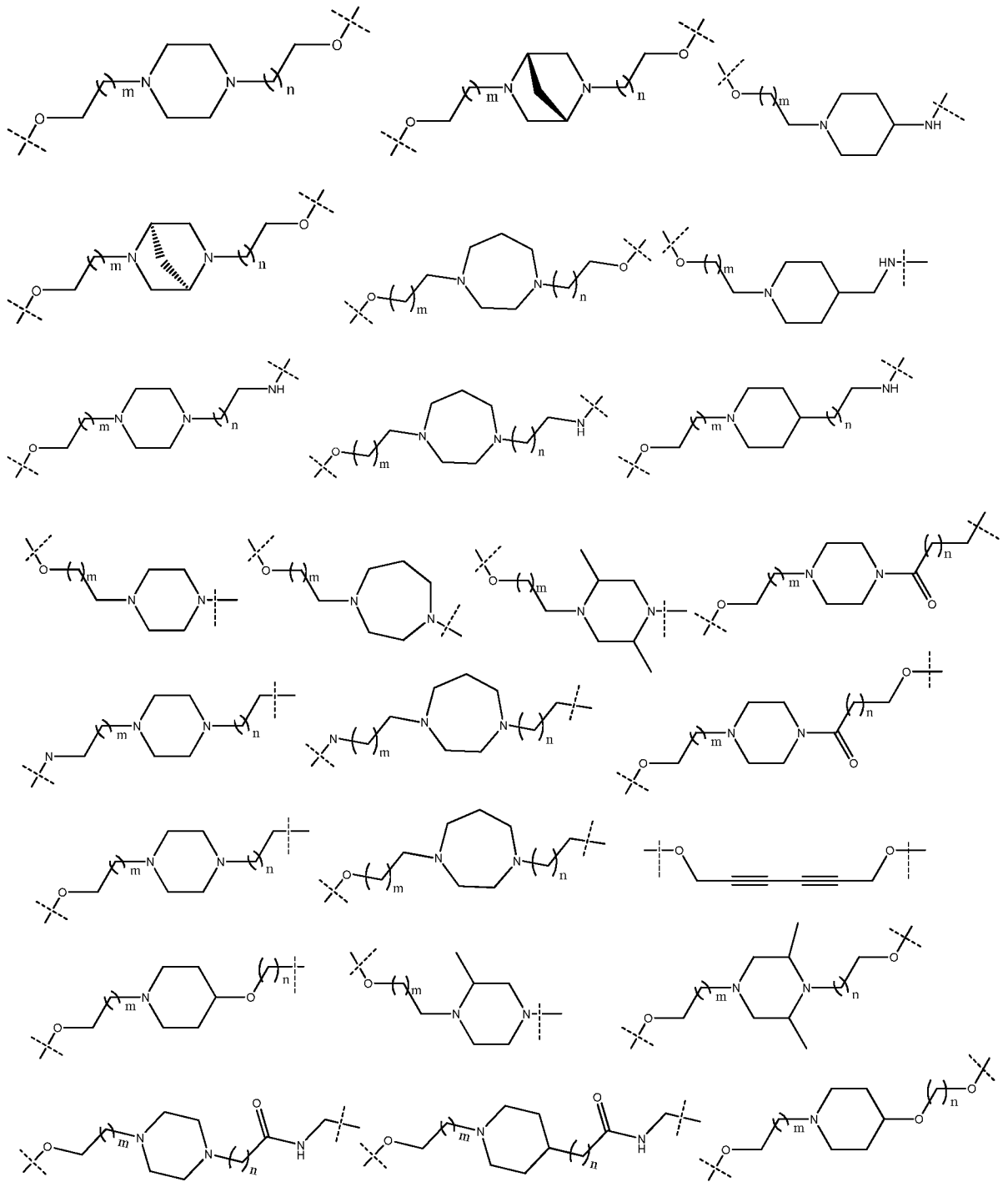


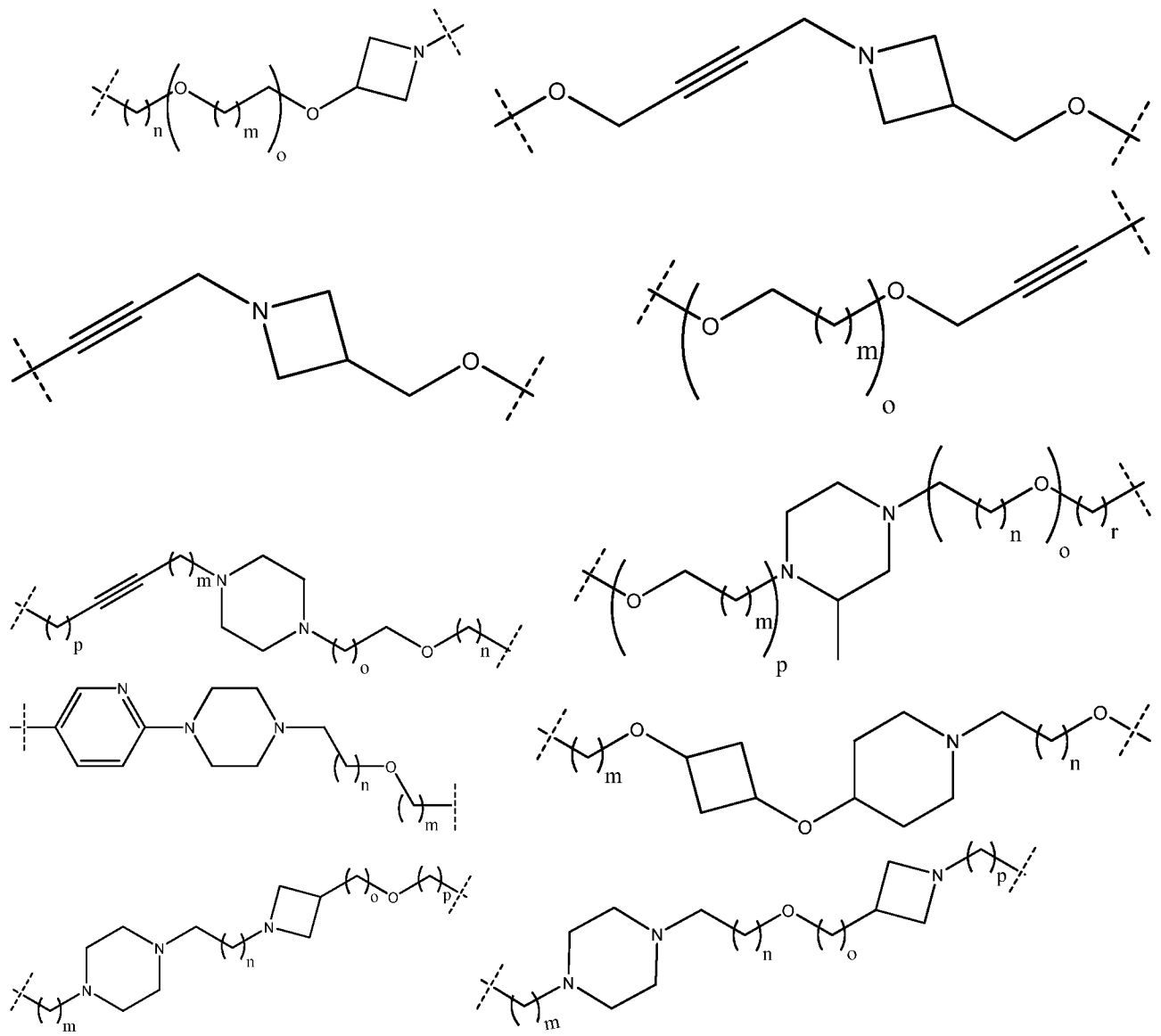


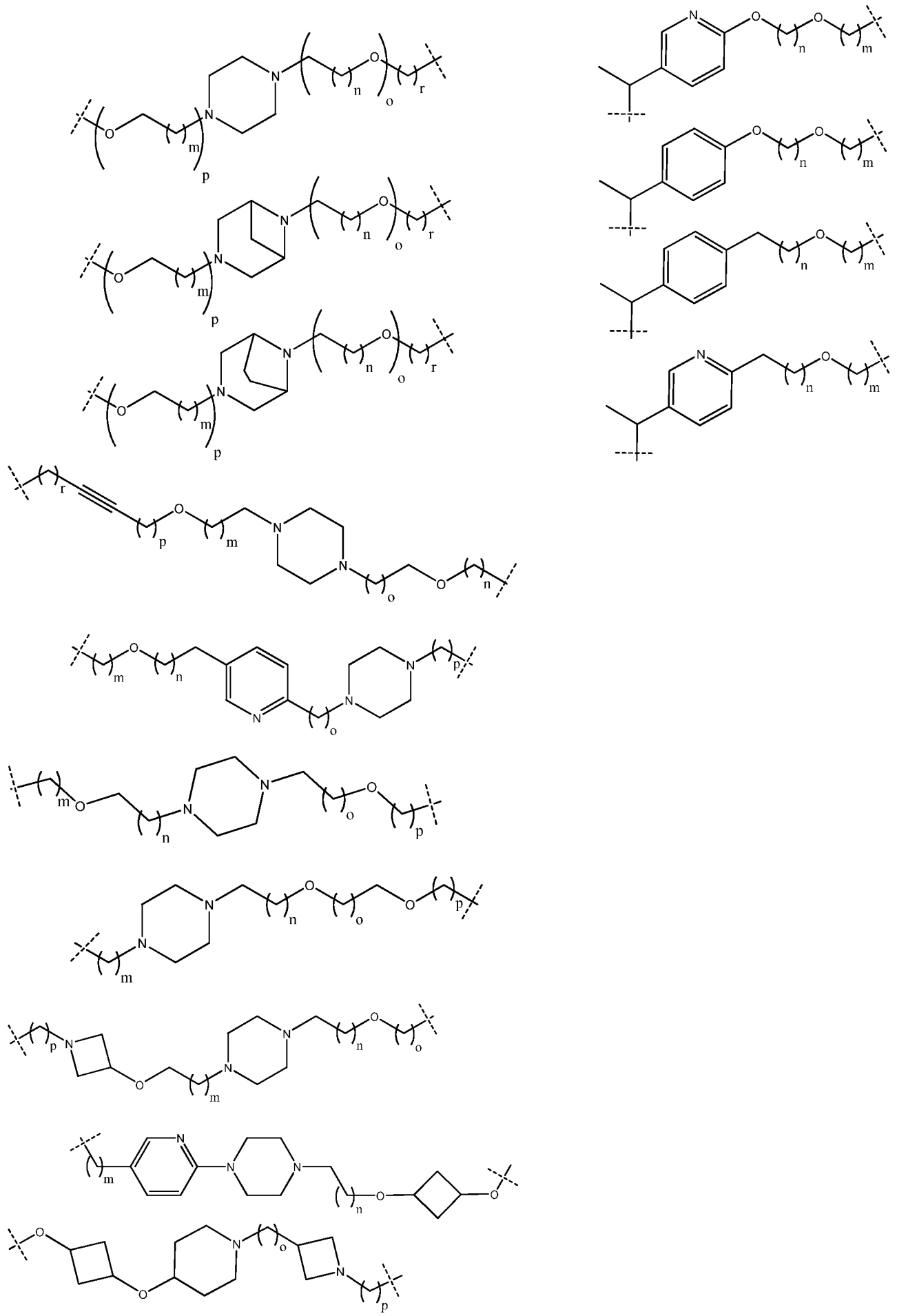


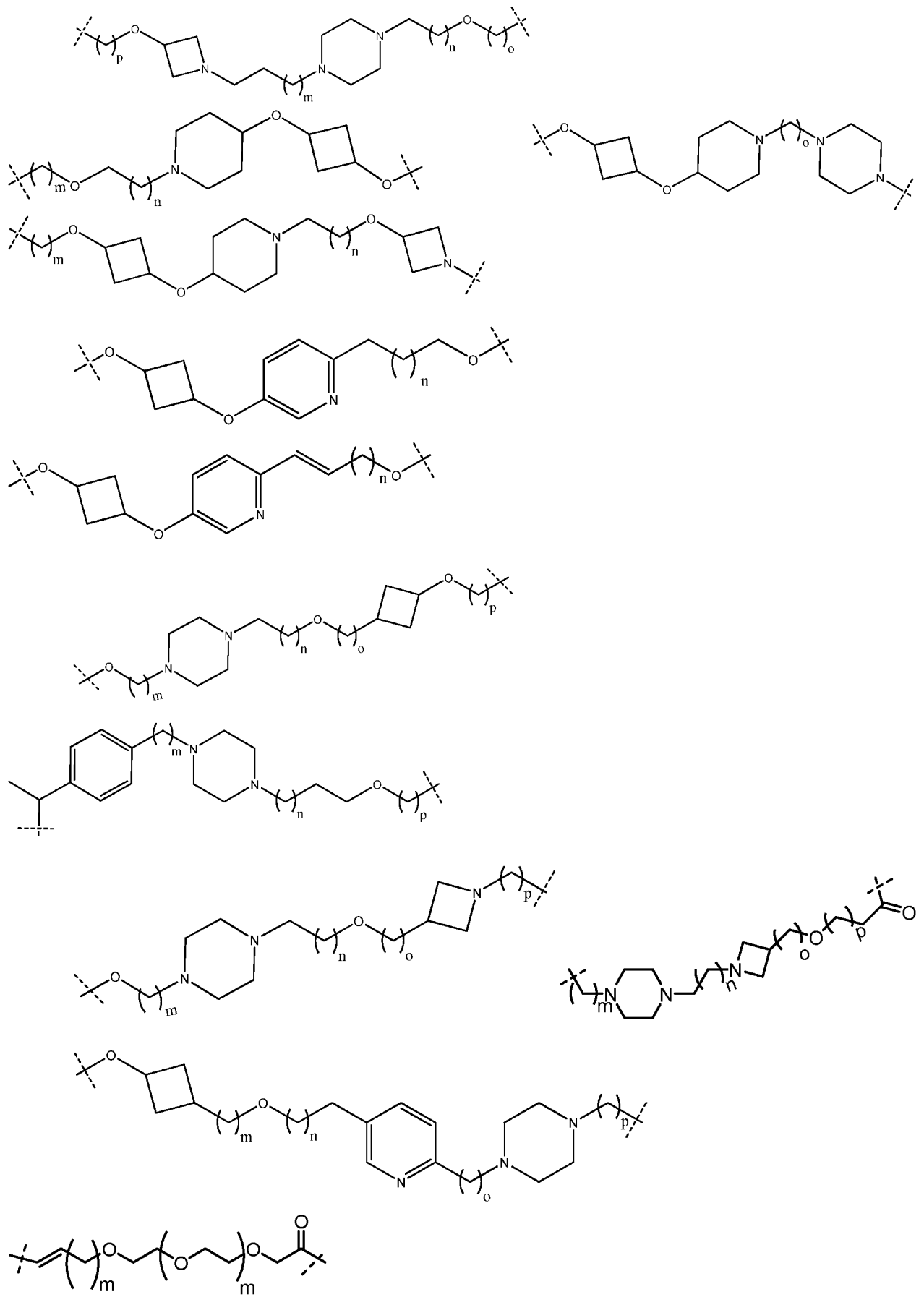


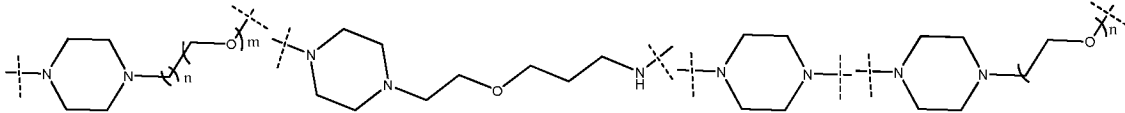
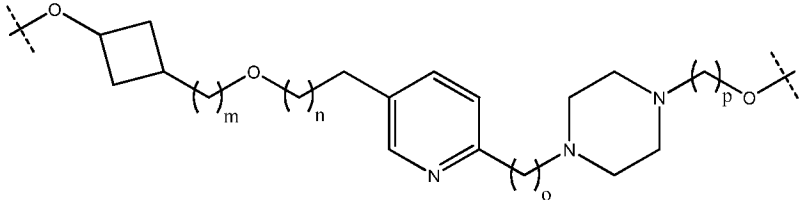


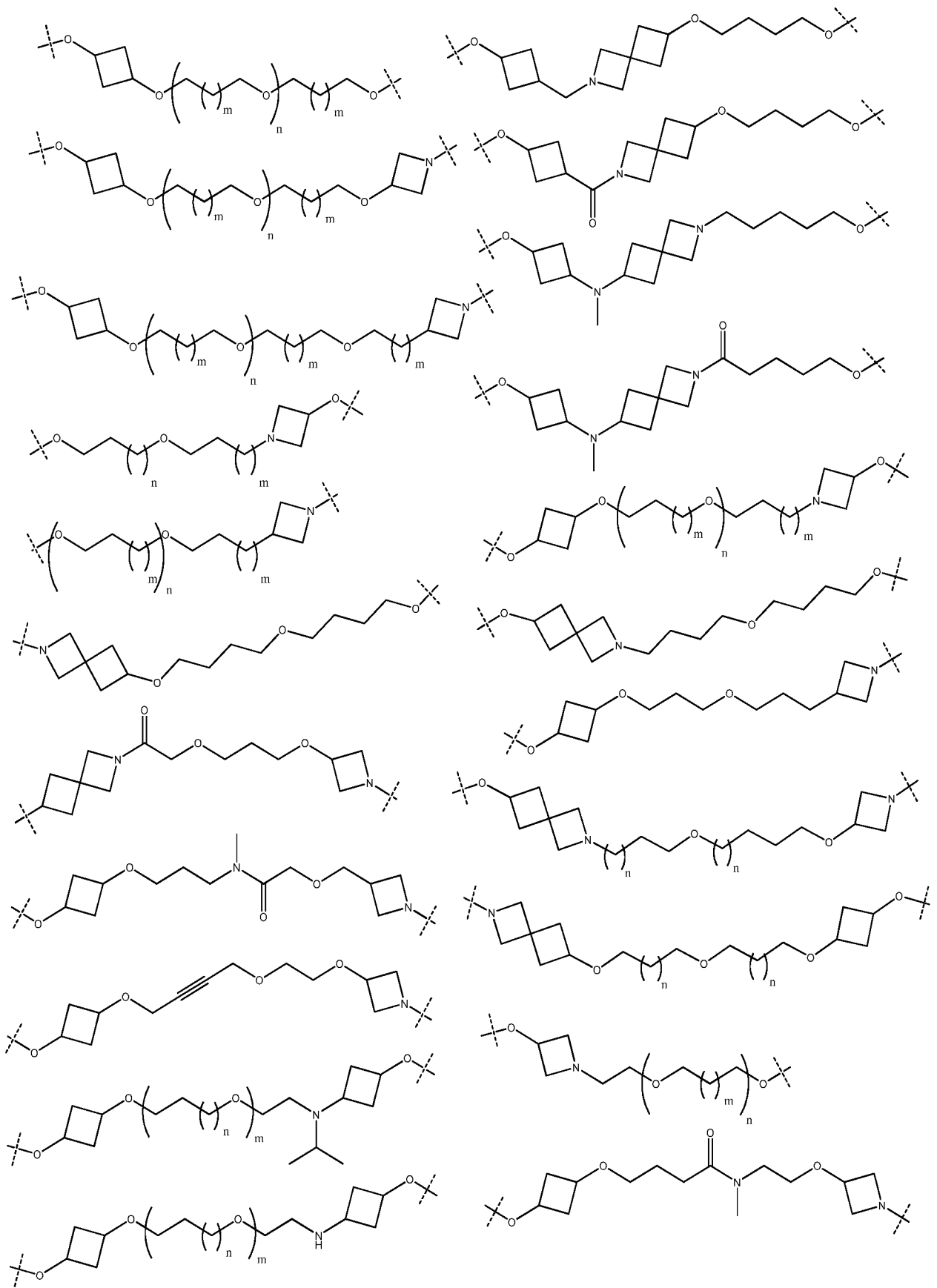


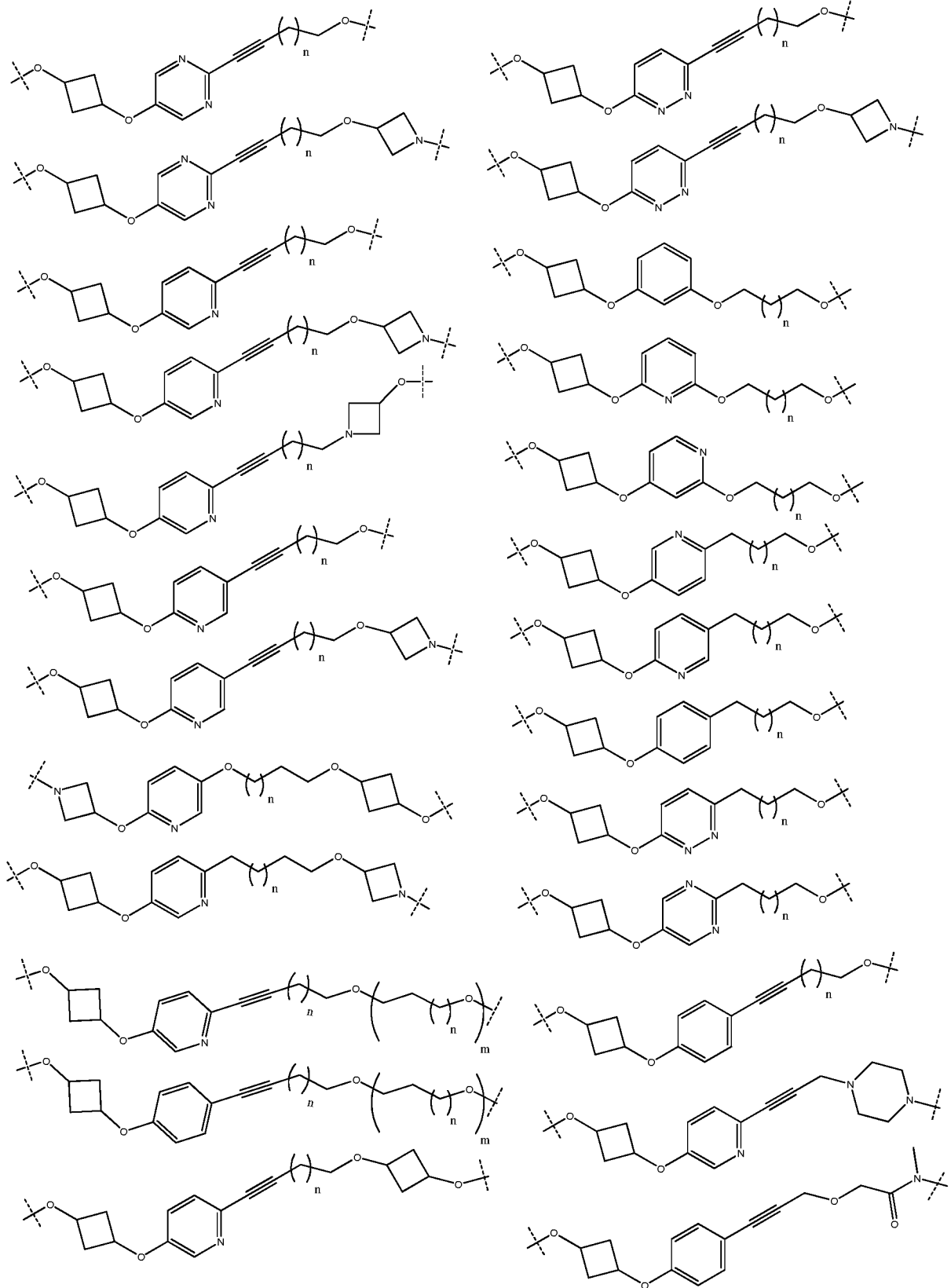


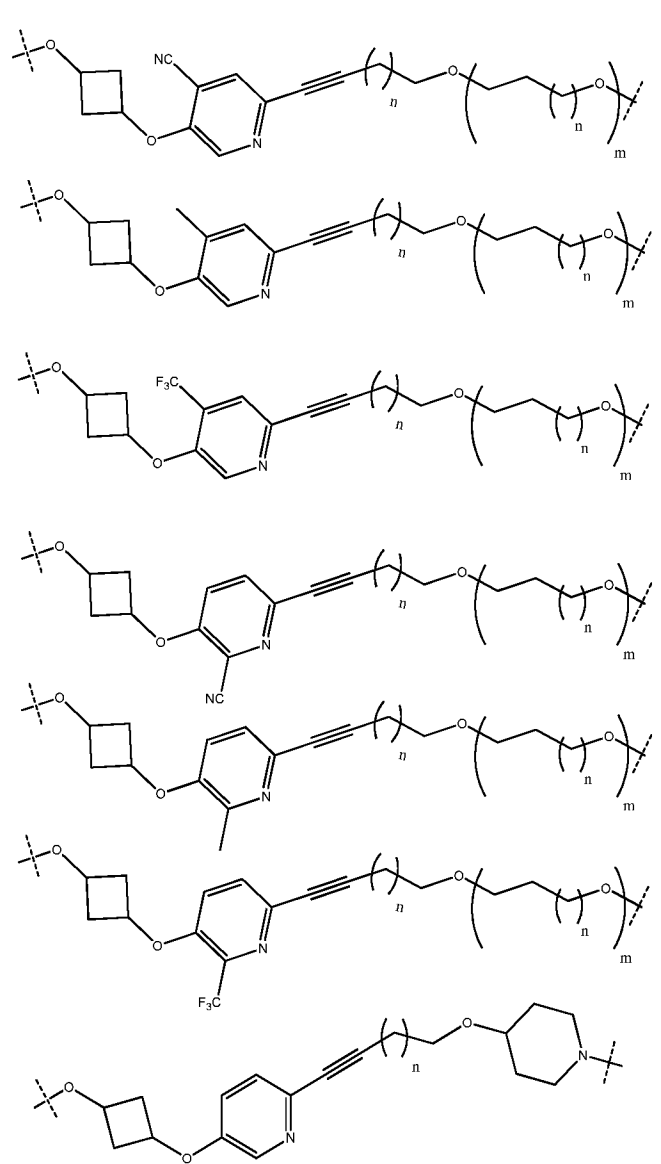
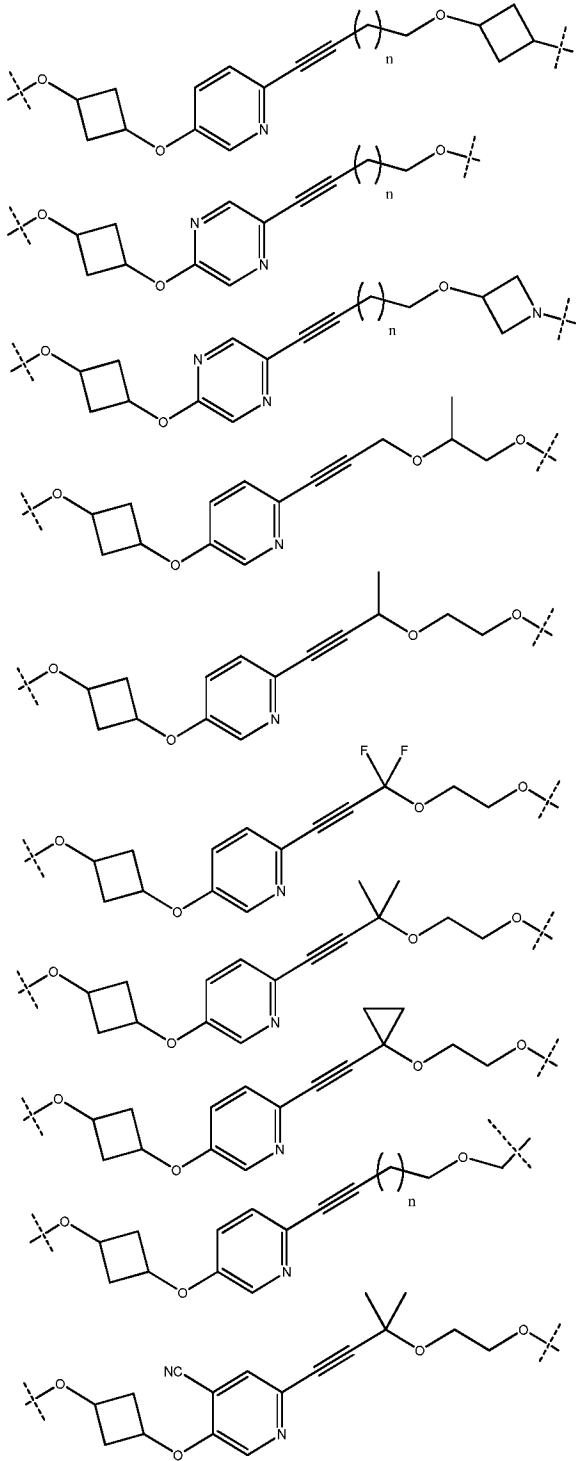


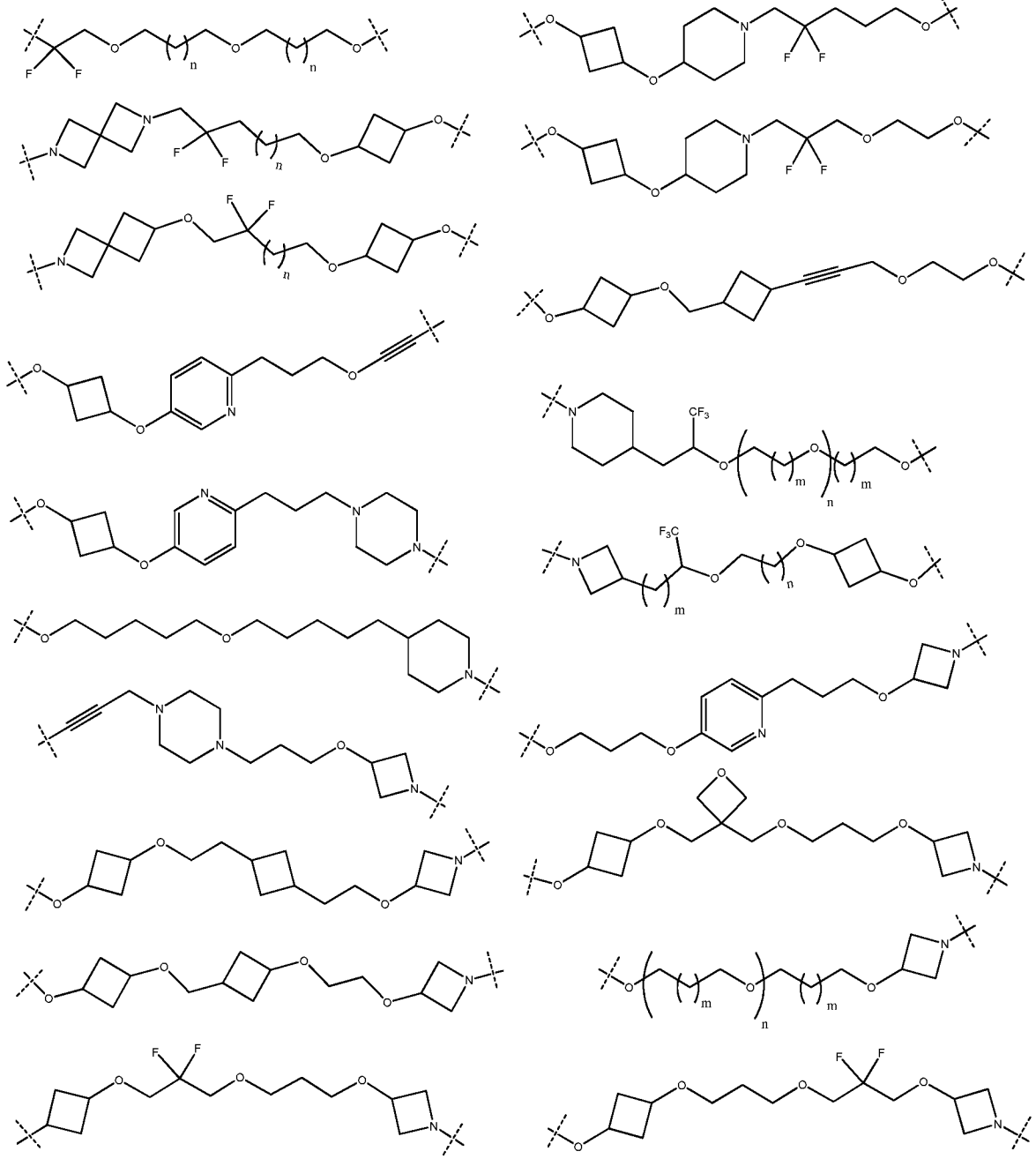


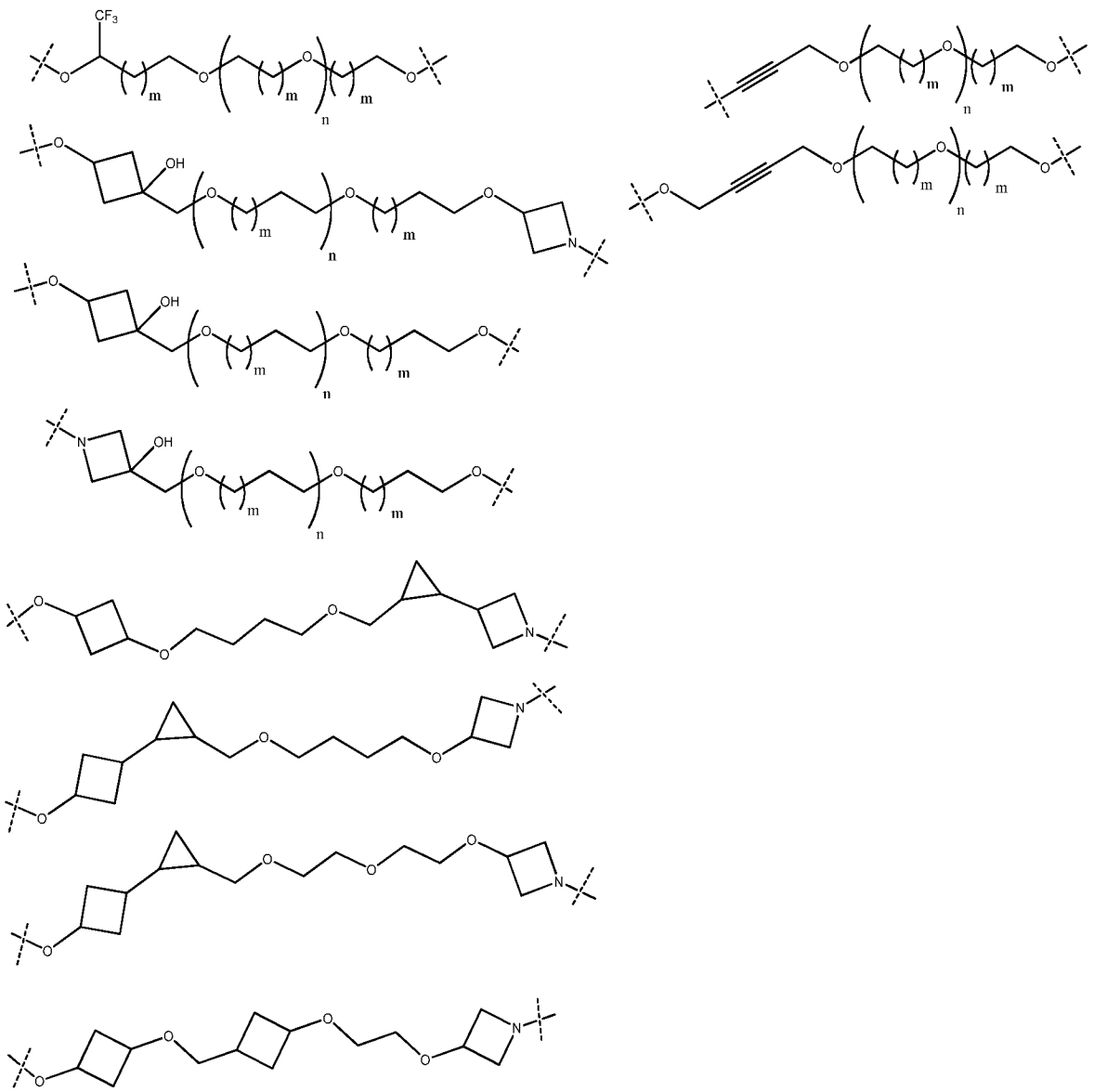


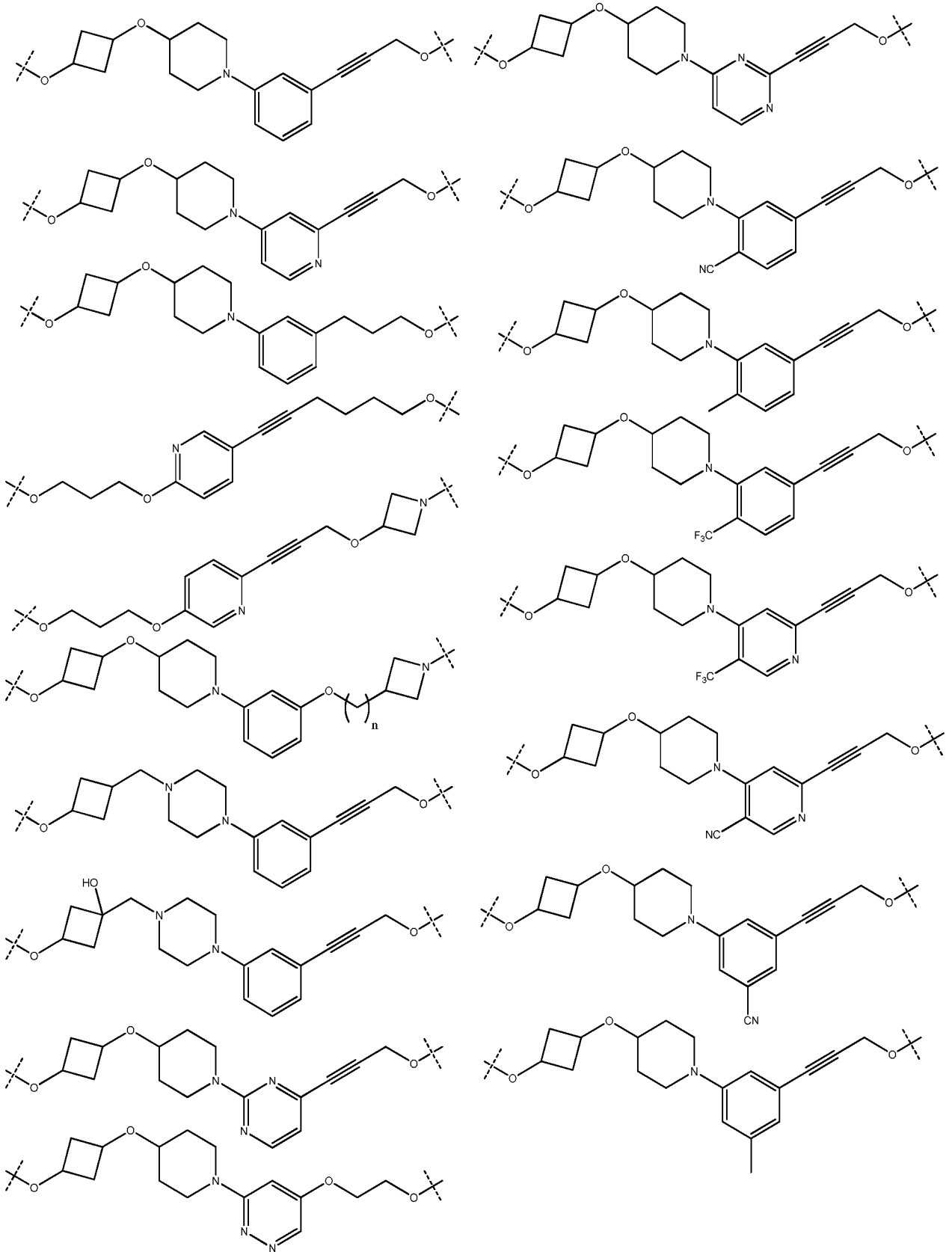


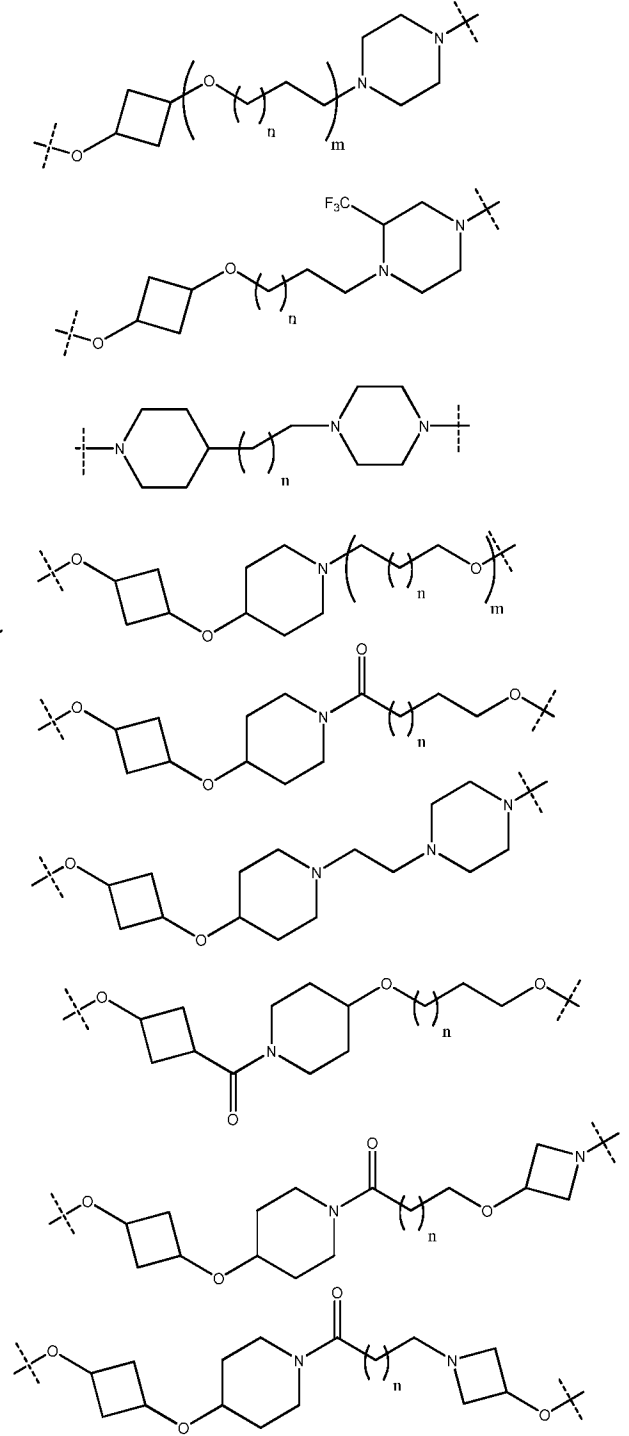
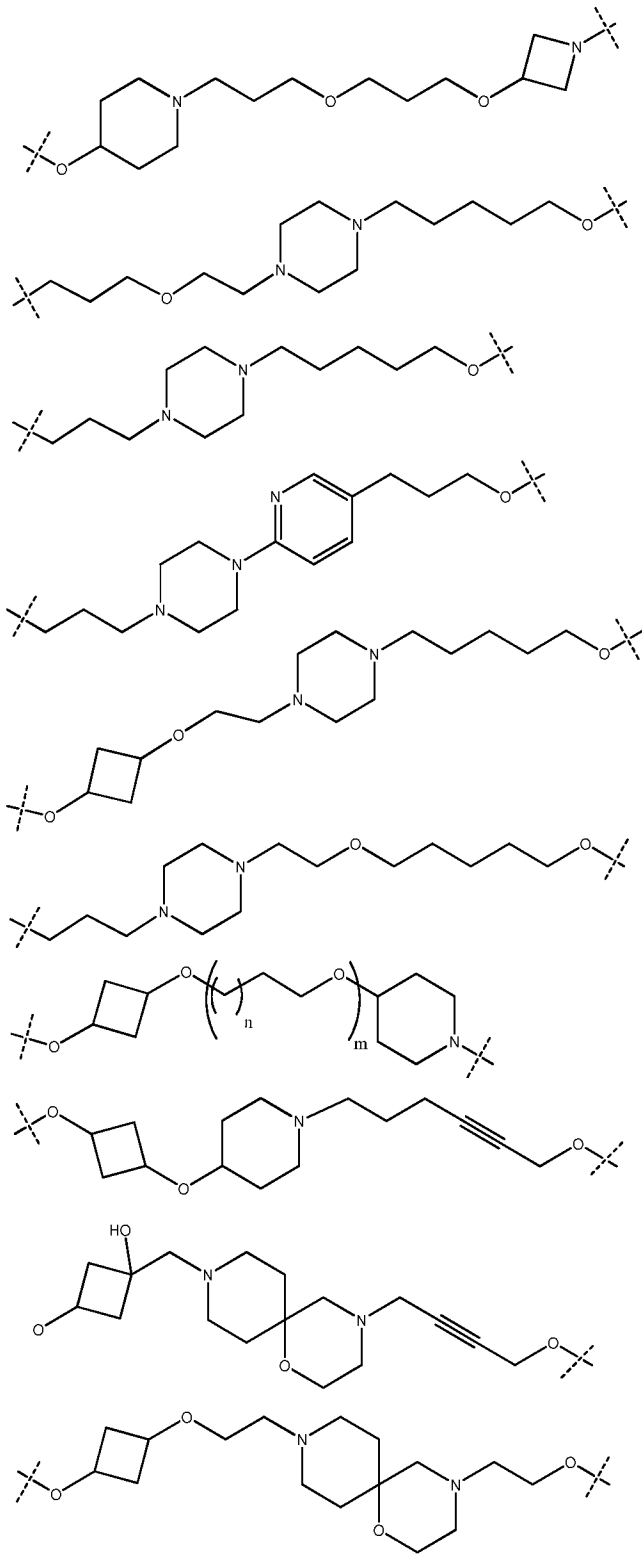


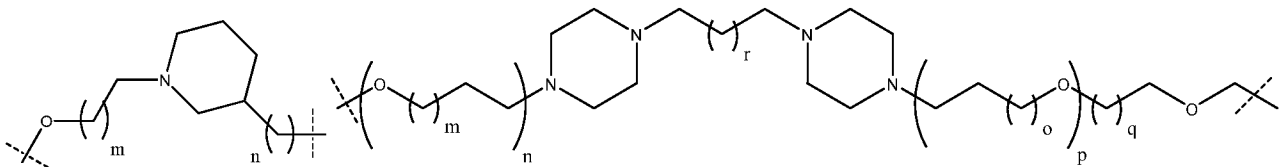
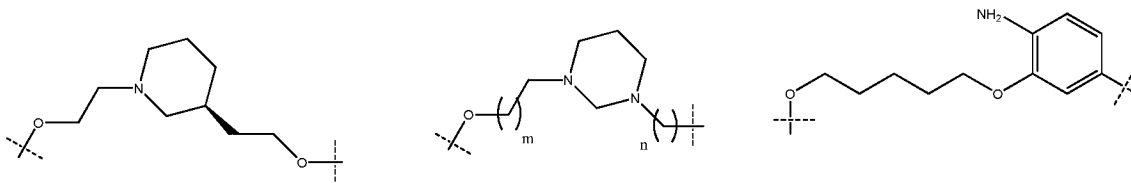
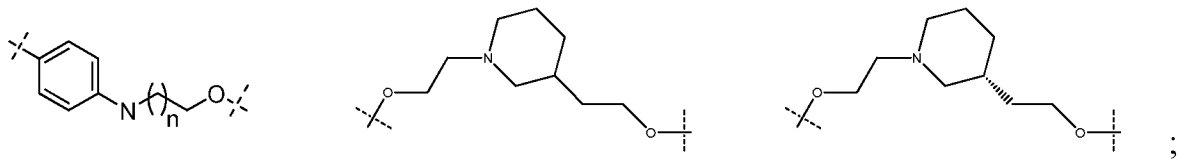
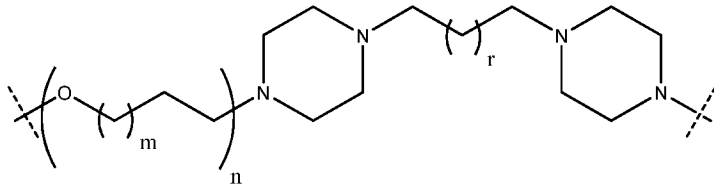
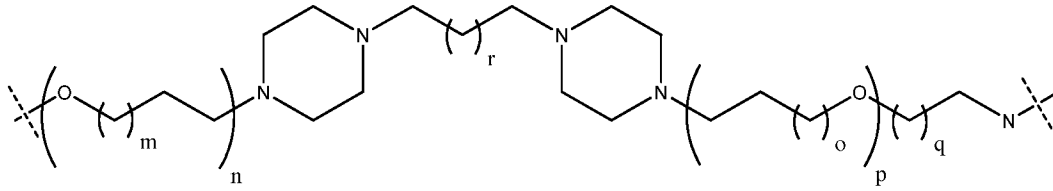
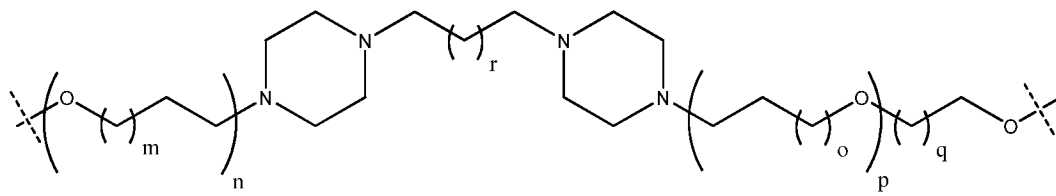


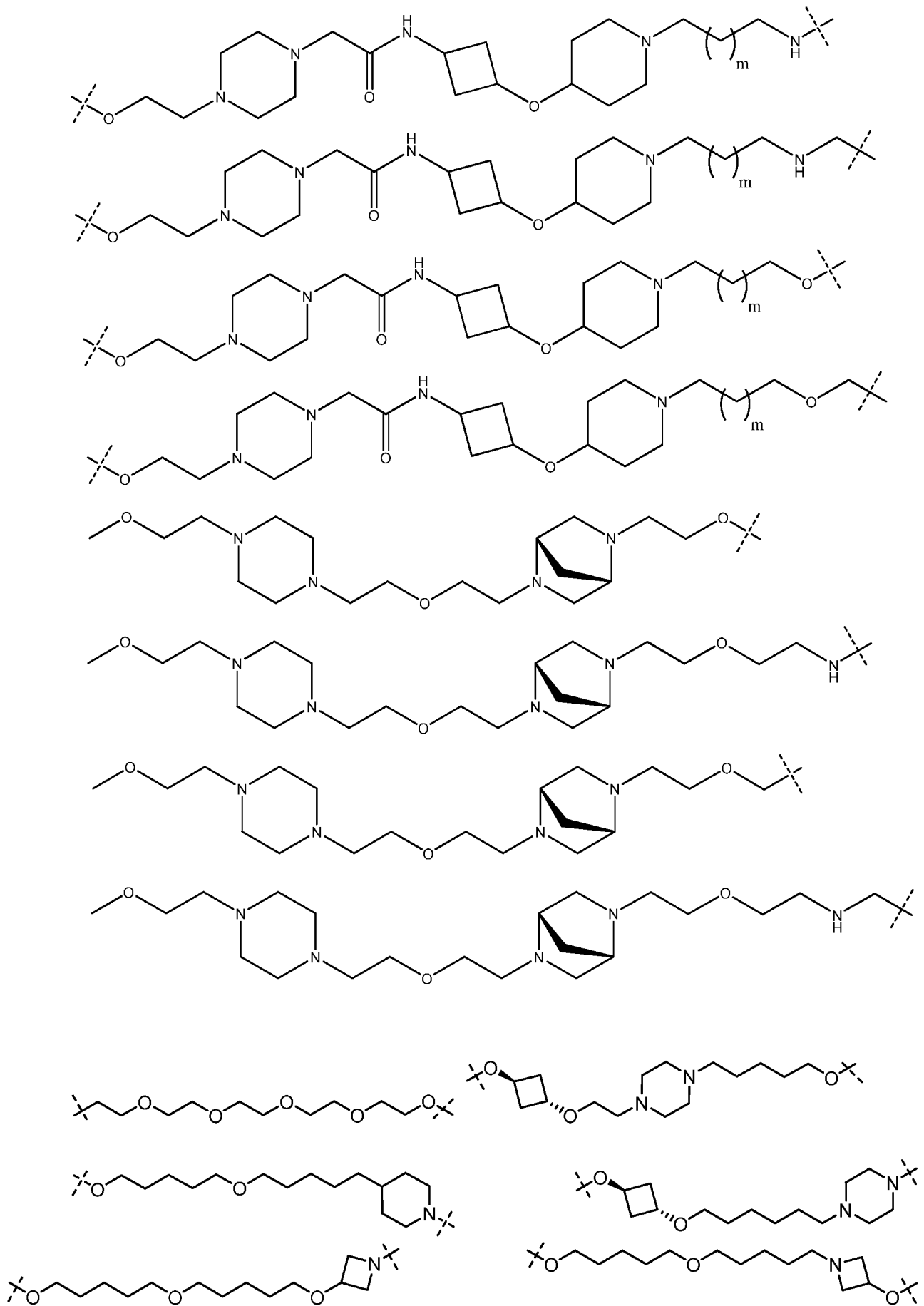


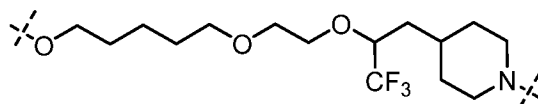
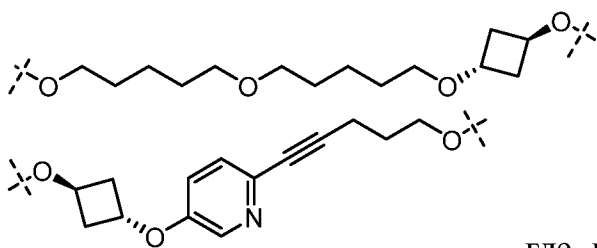








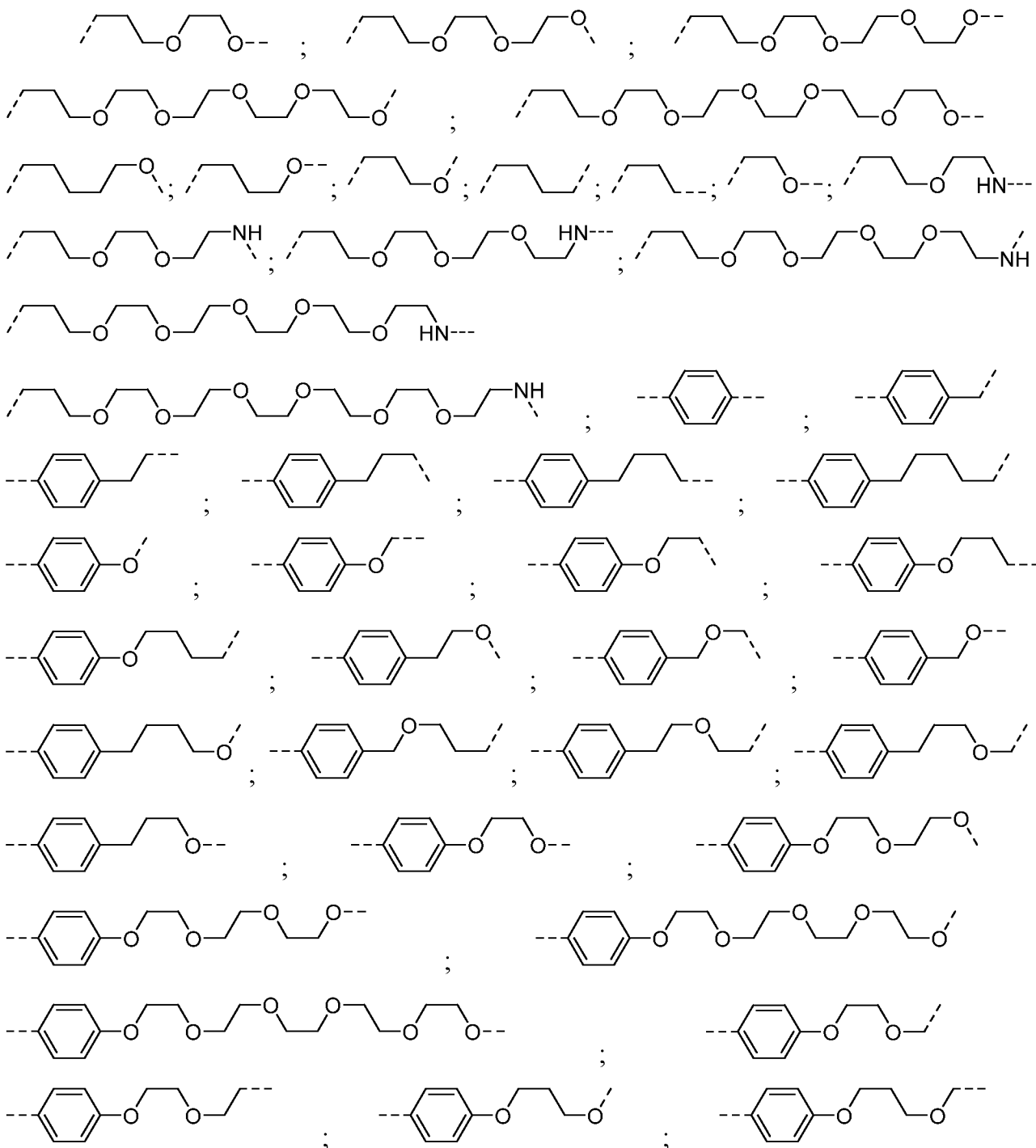


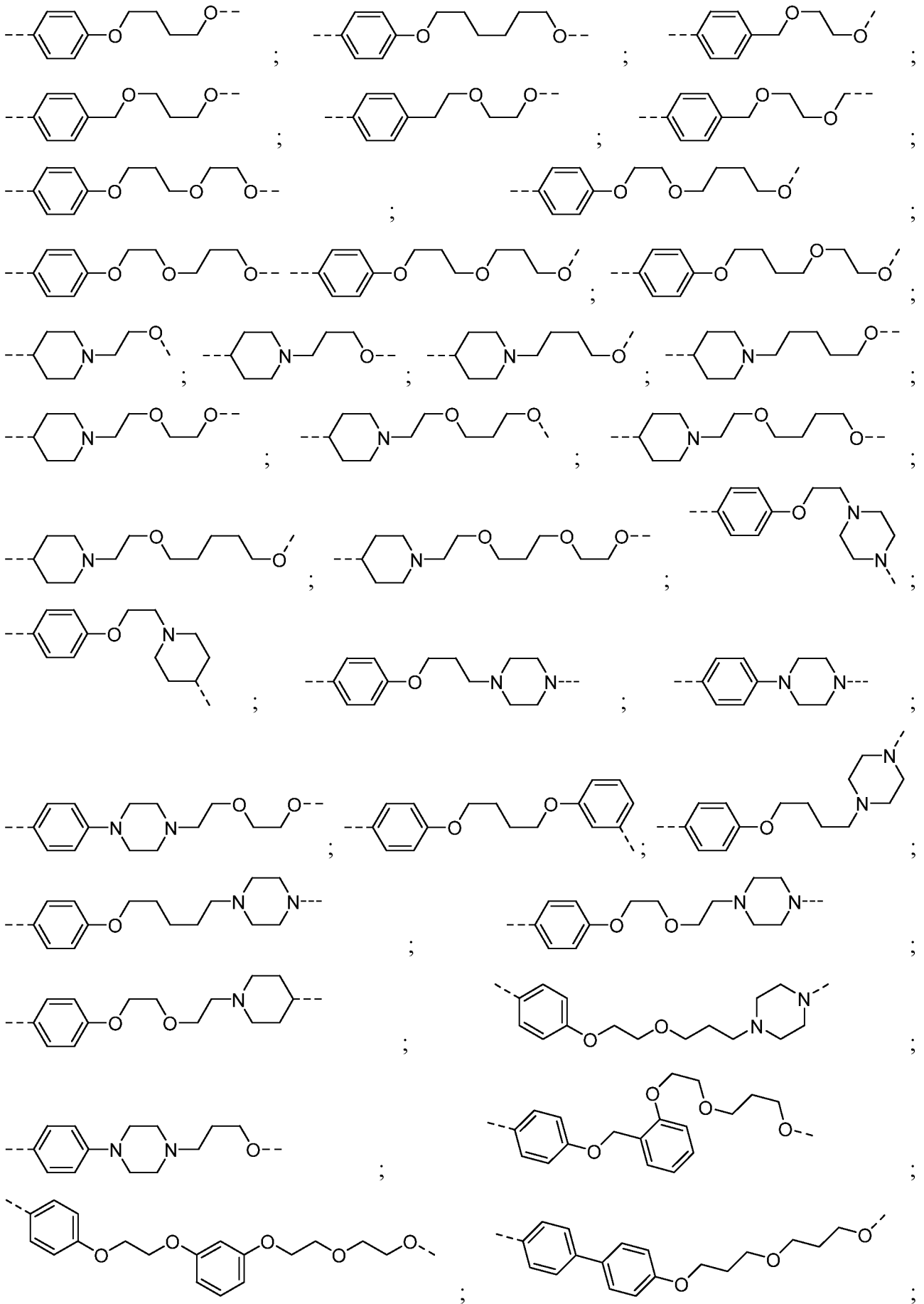


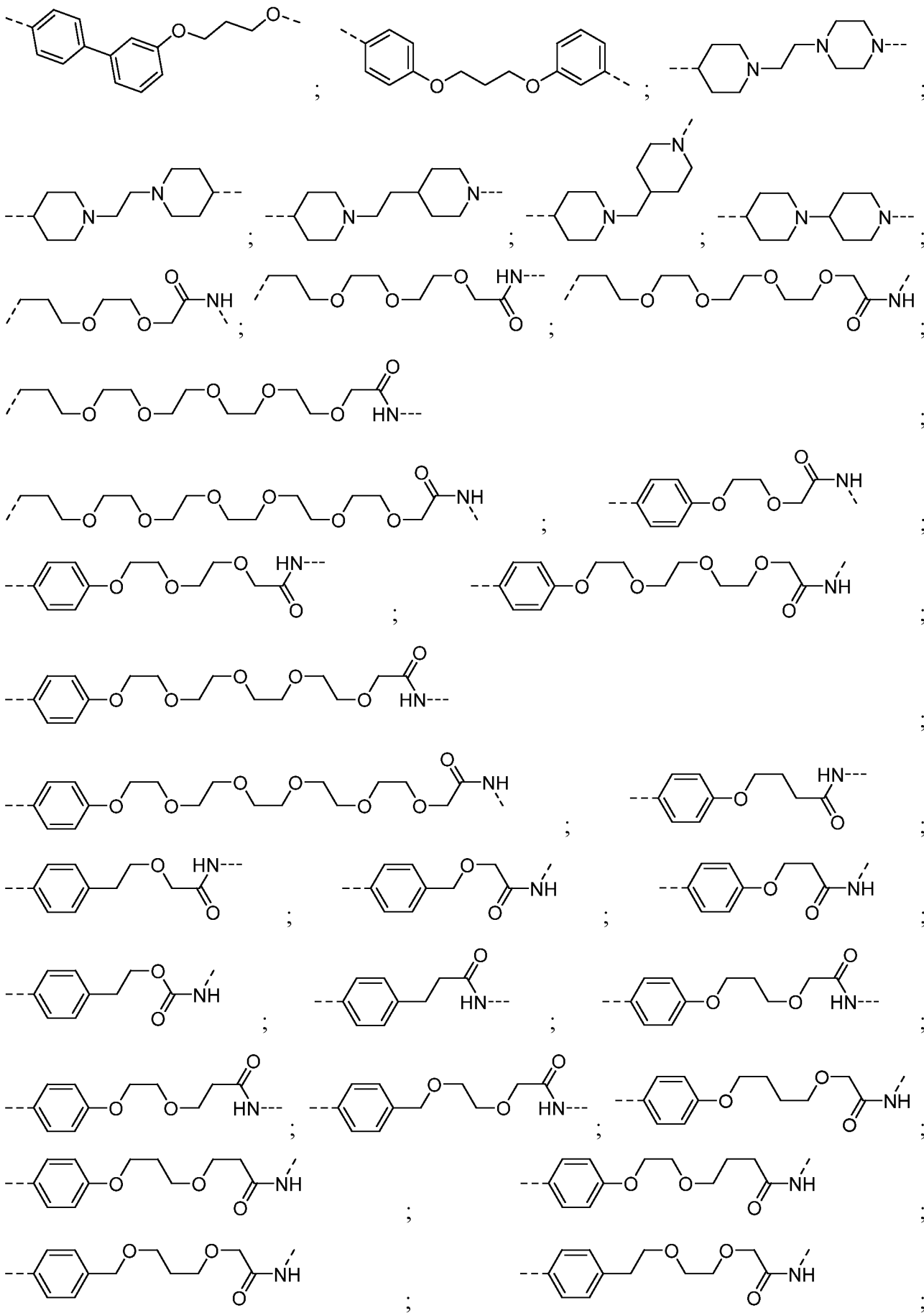
, где каждый из m, n, o, p, q, r и s независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

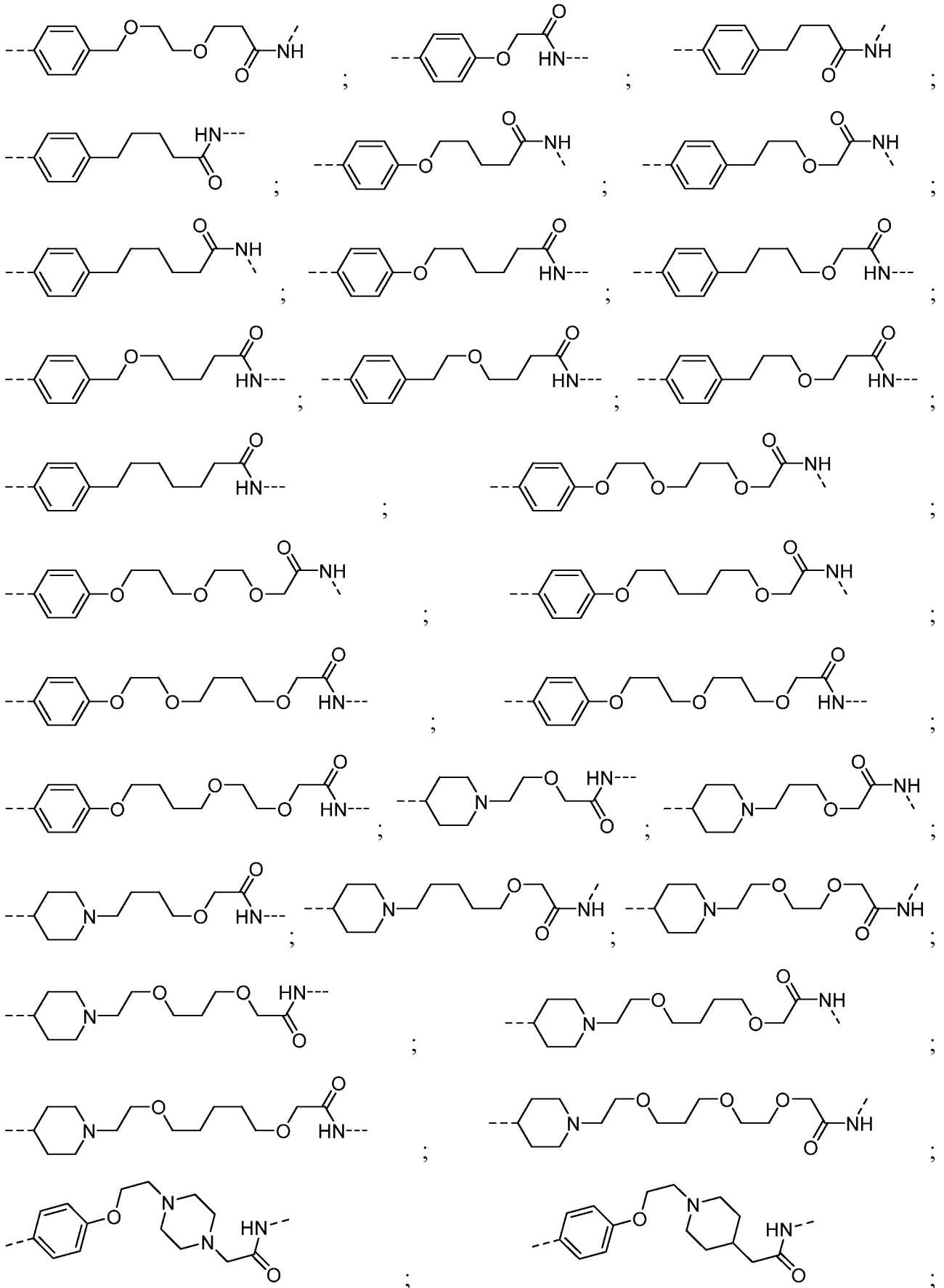
[00195]

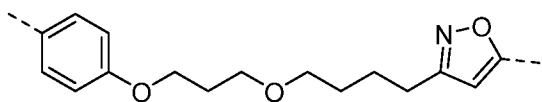
В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, звено A^L в линкере (L) выбрано из группы, состоящей из:



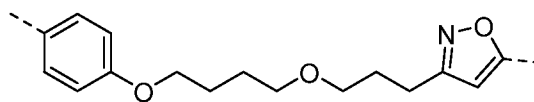




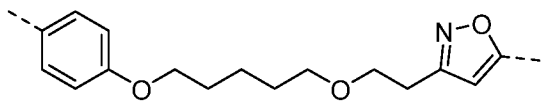




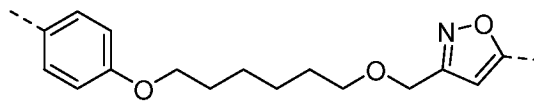
;



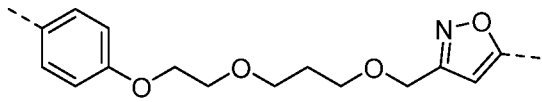
;



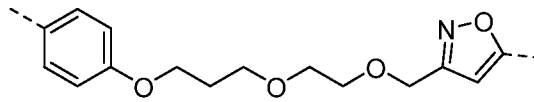
;



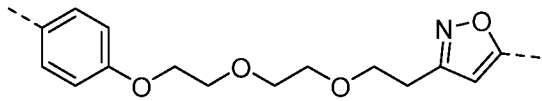
;



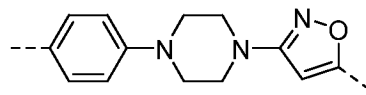
;



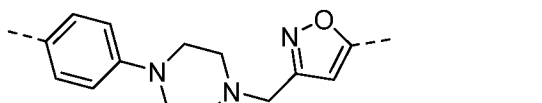
;



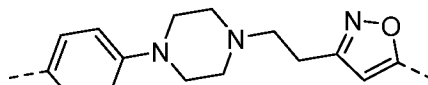
;



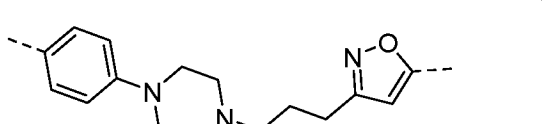
;



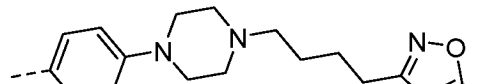
;



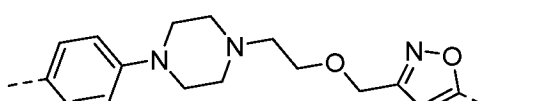
;



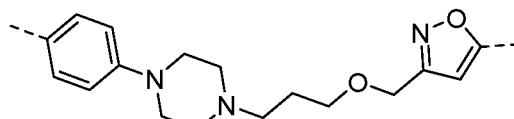
;



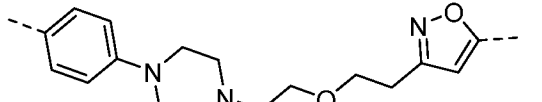
;



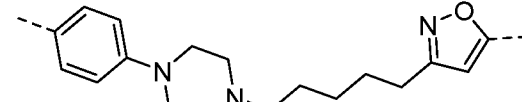
;



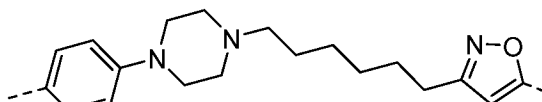
;



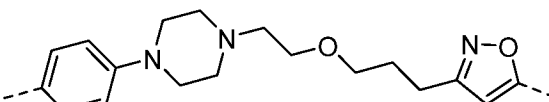
;



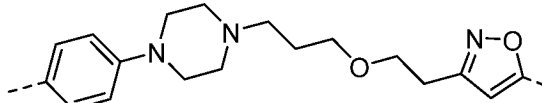
;



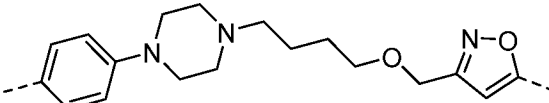
;



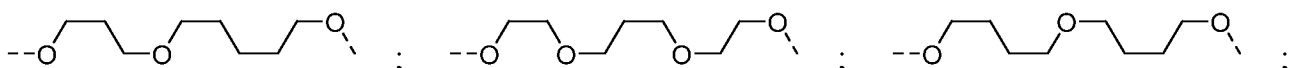
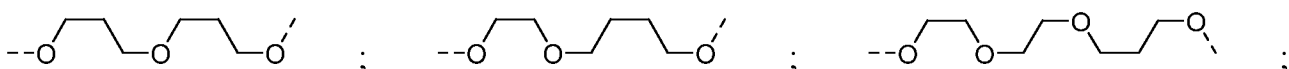
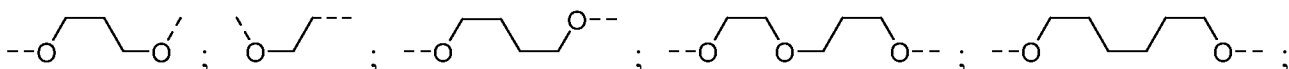
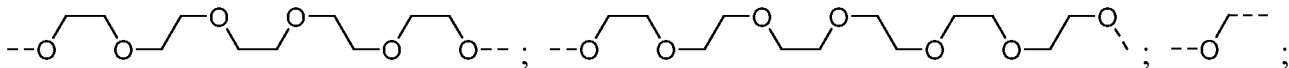
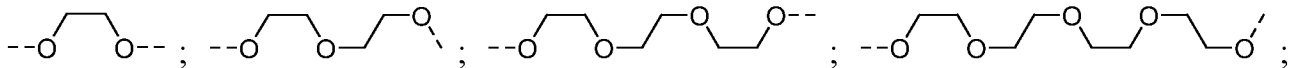
;

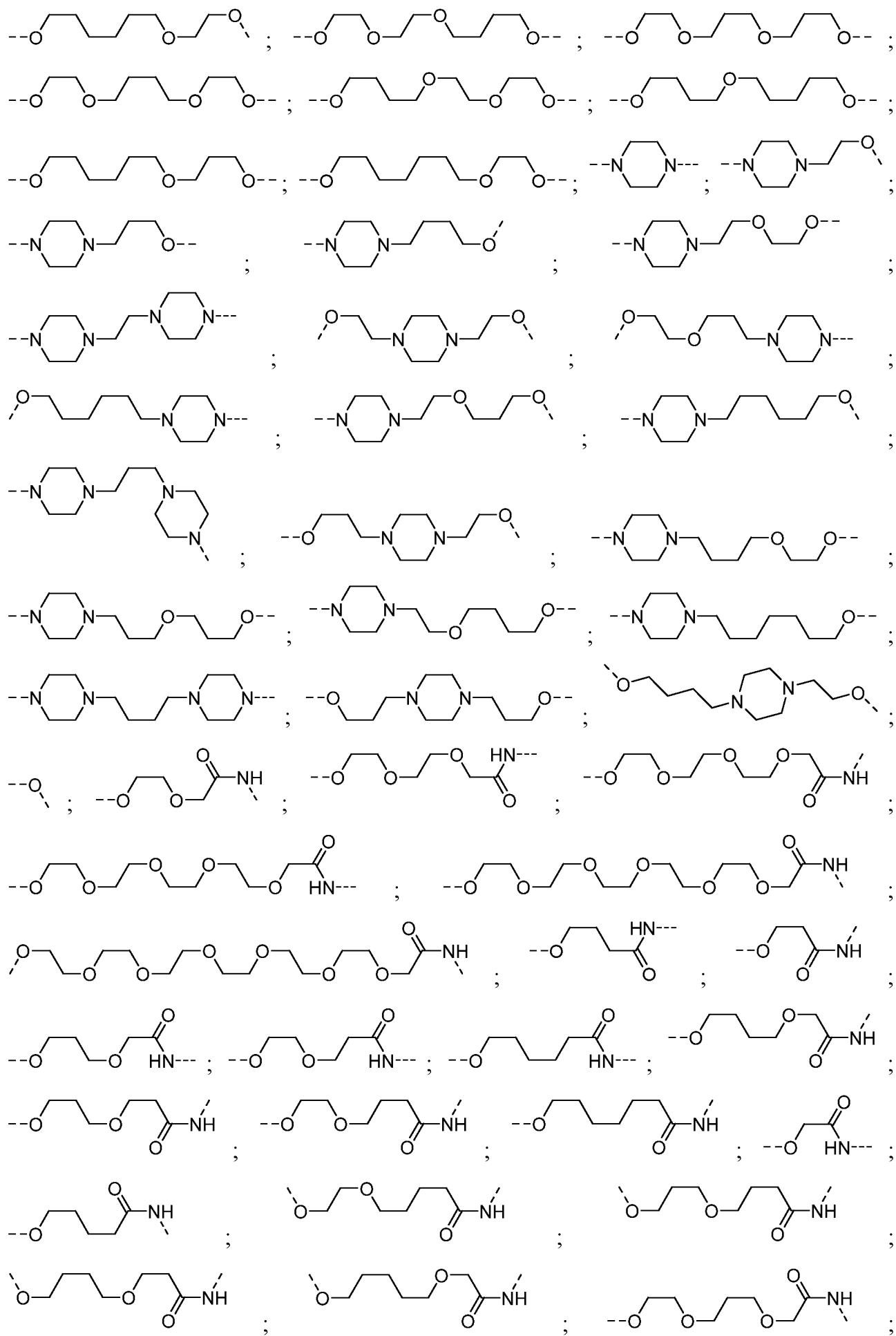


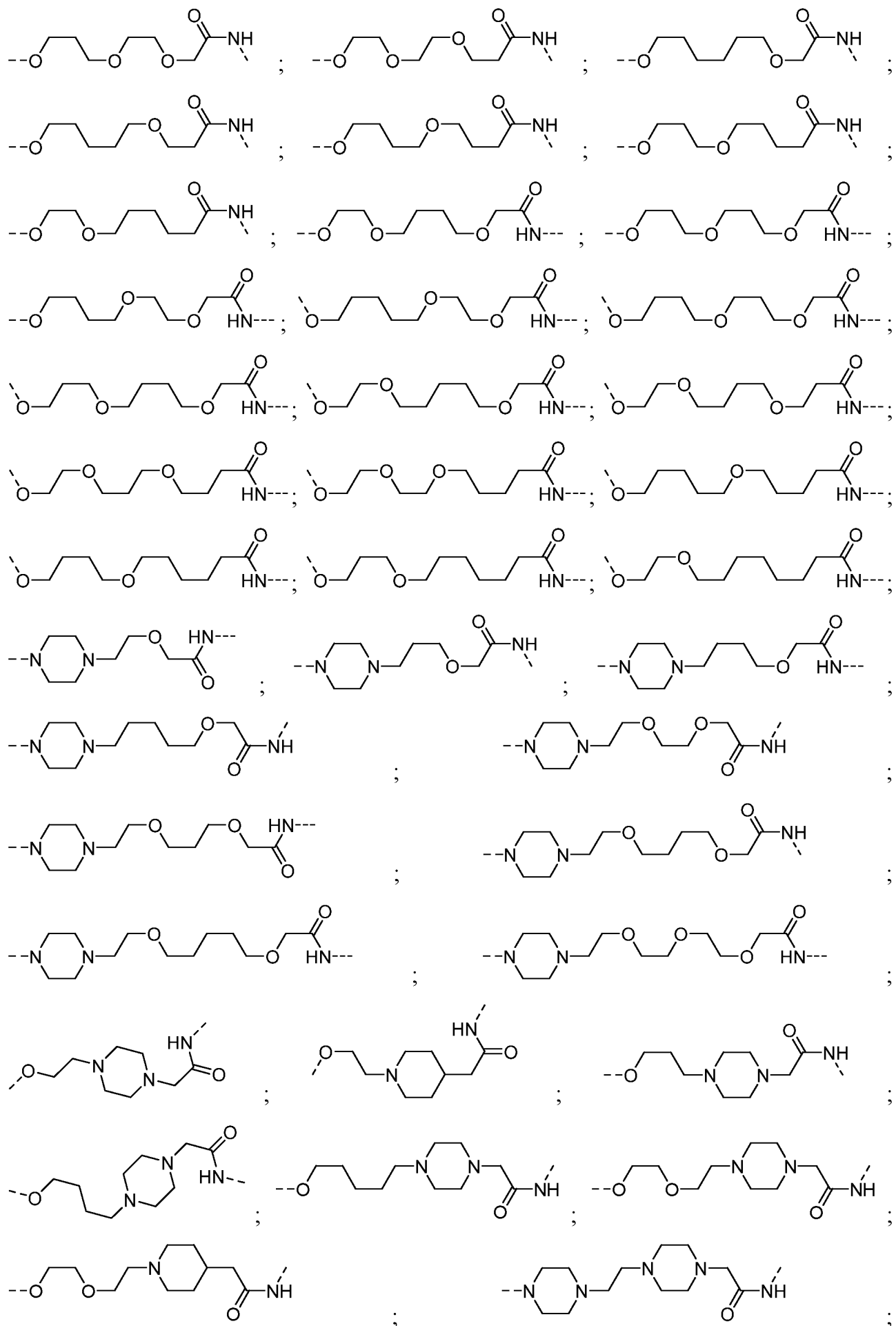
;

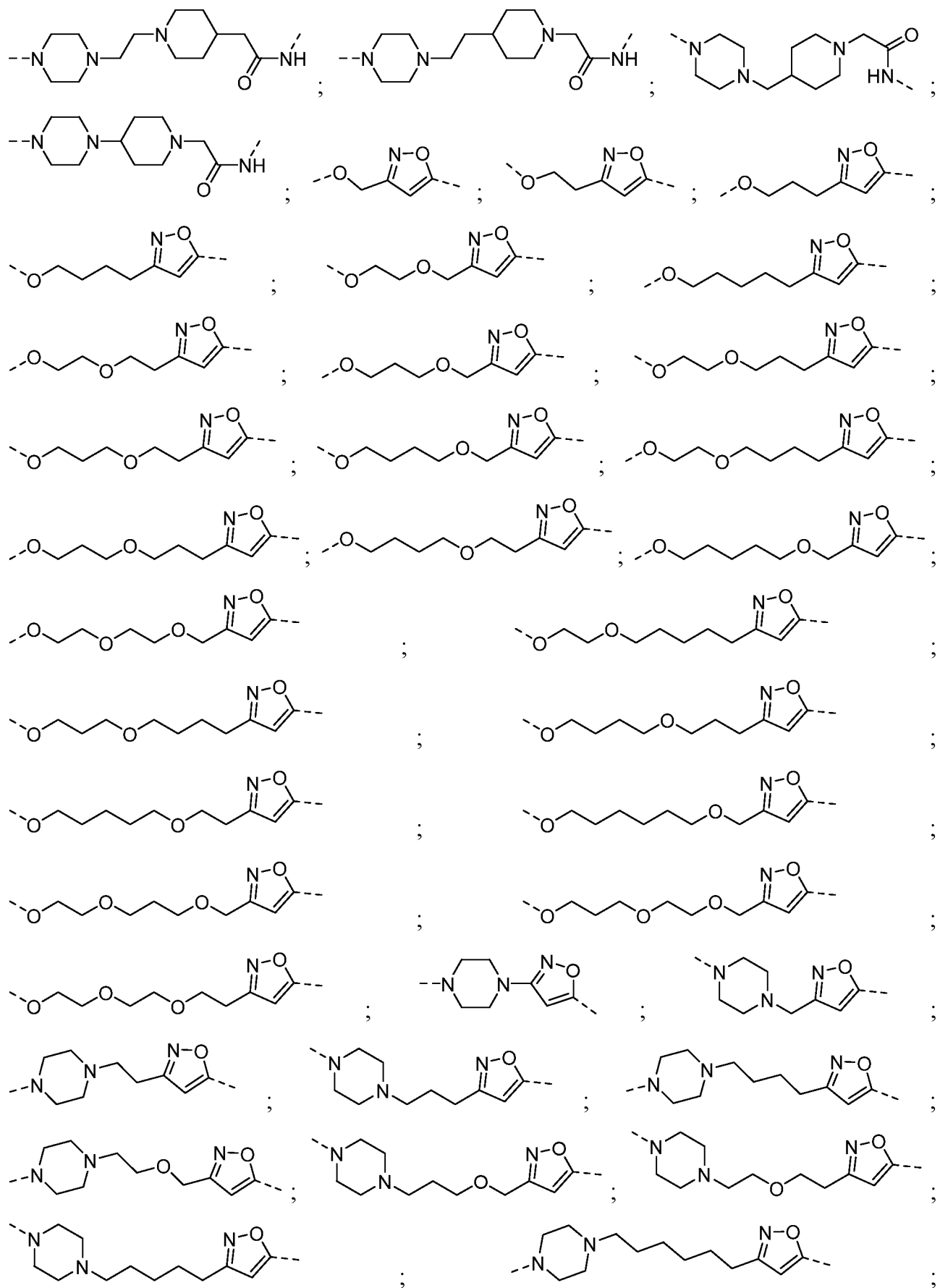


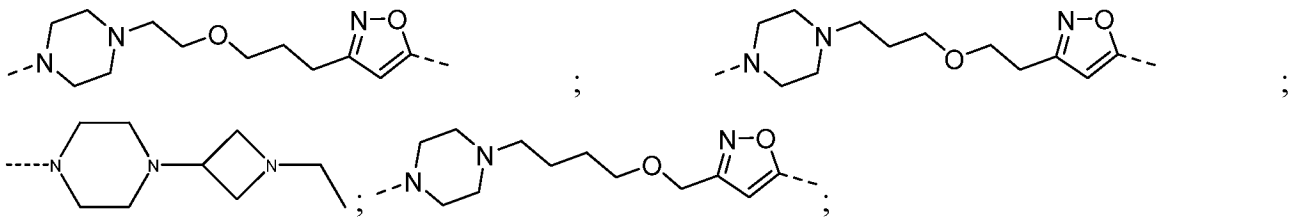
;

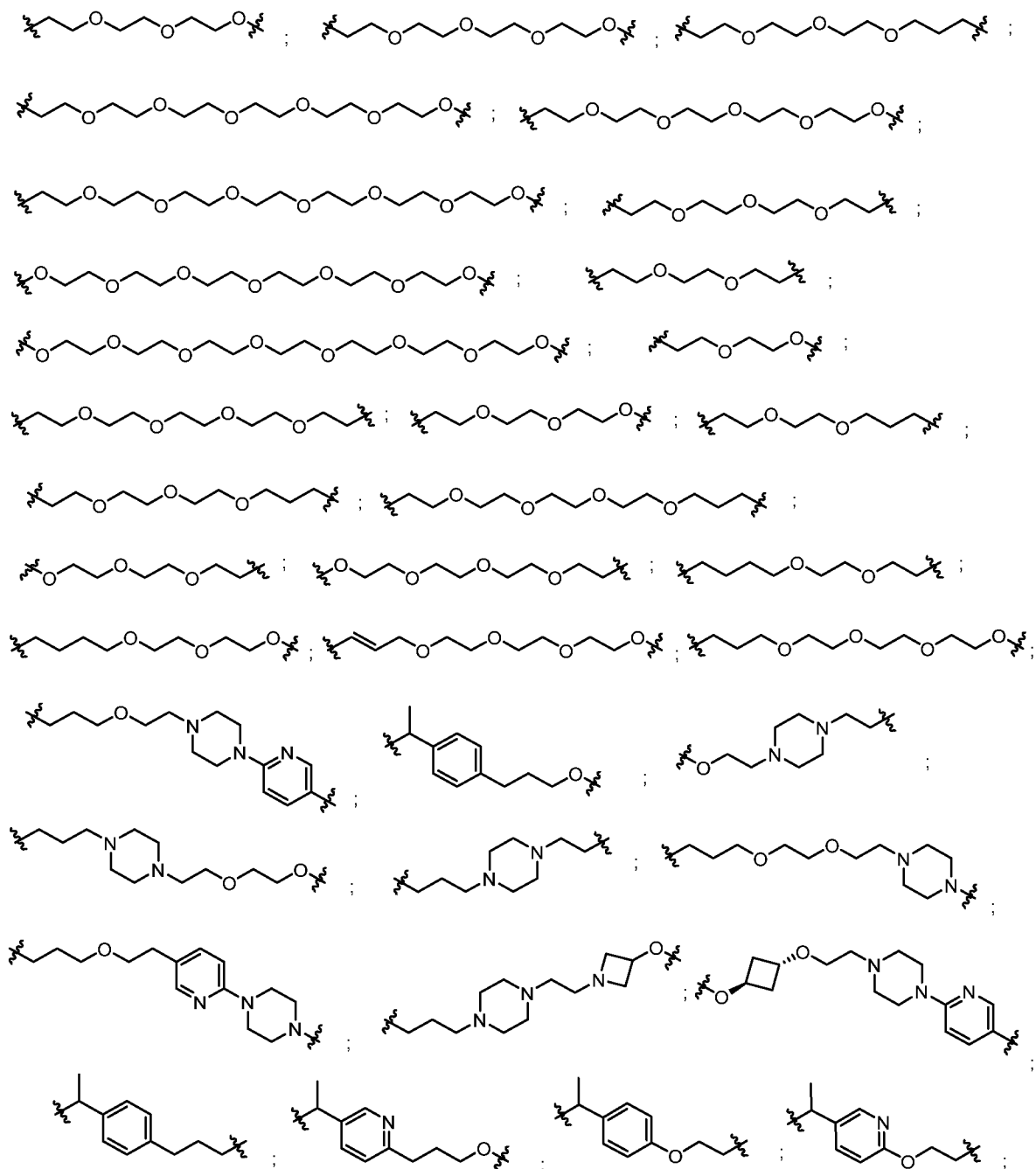


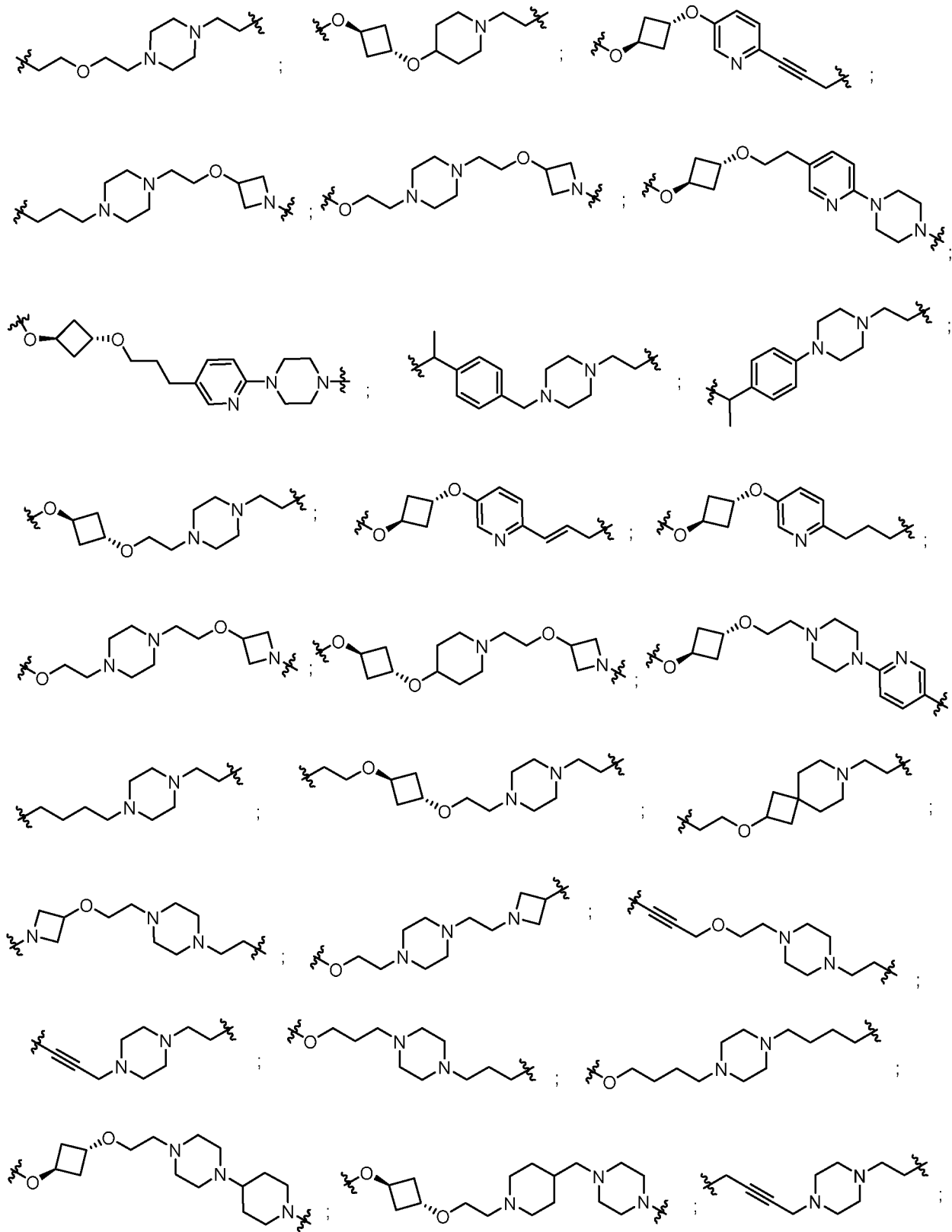


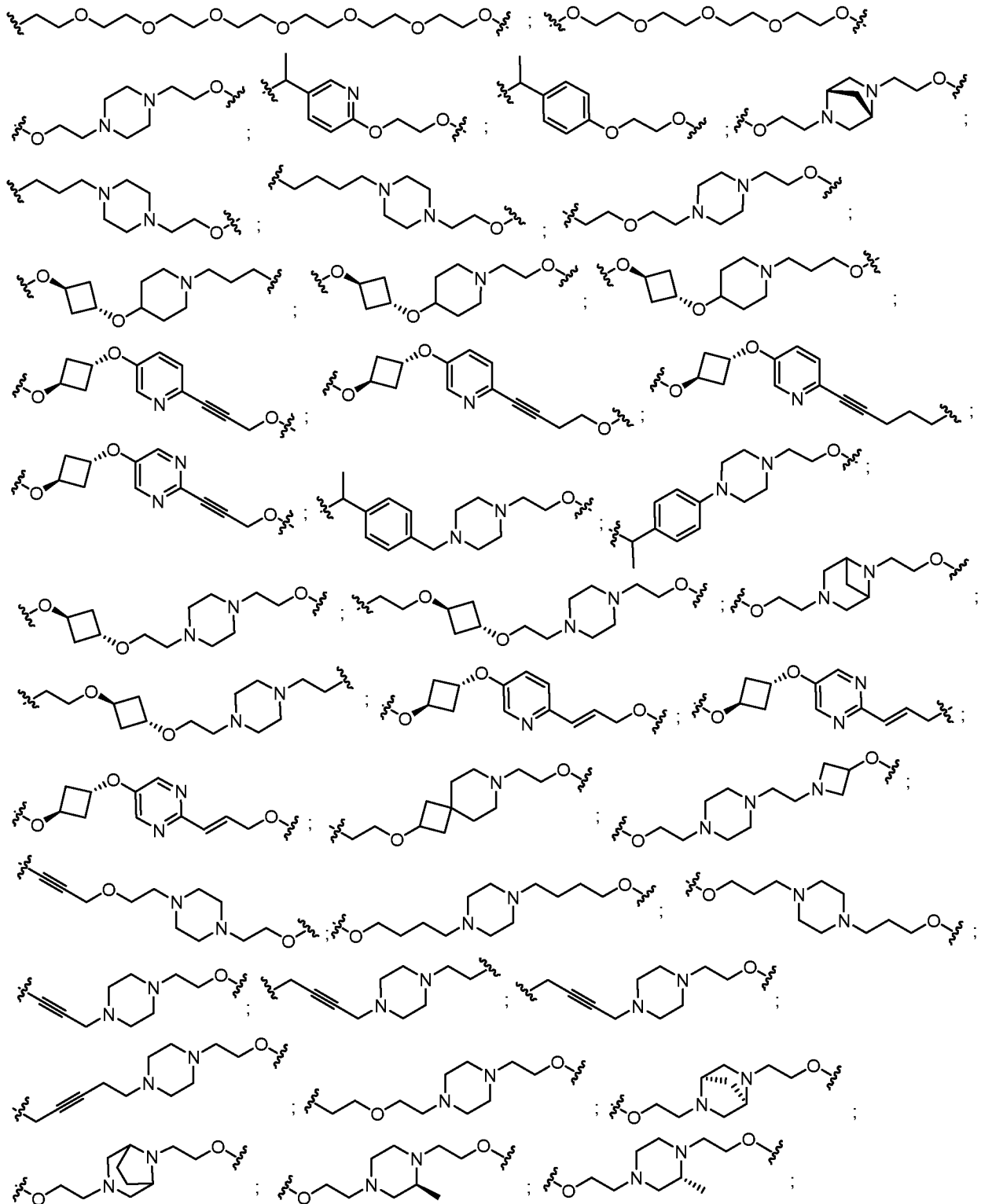


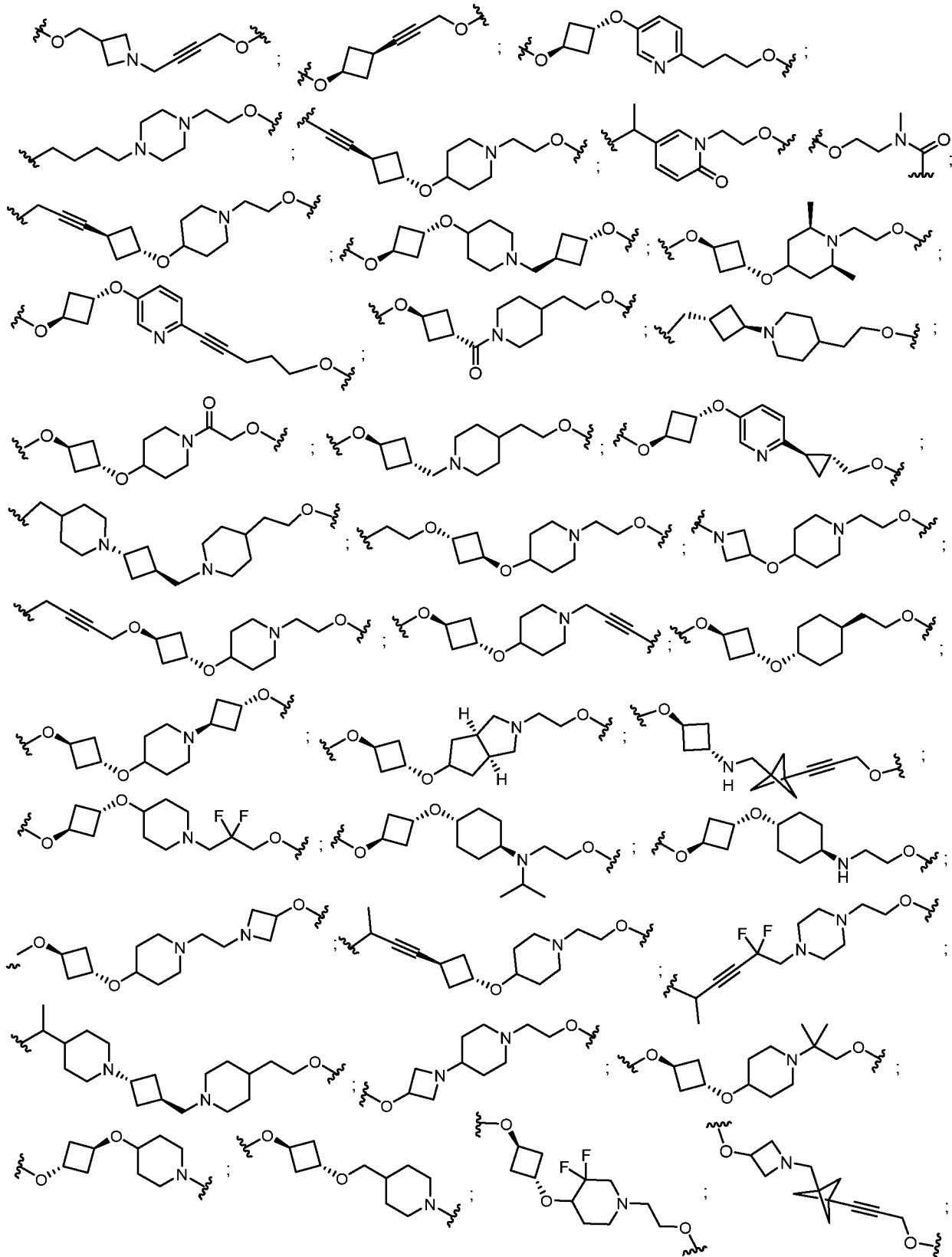


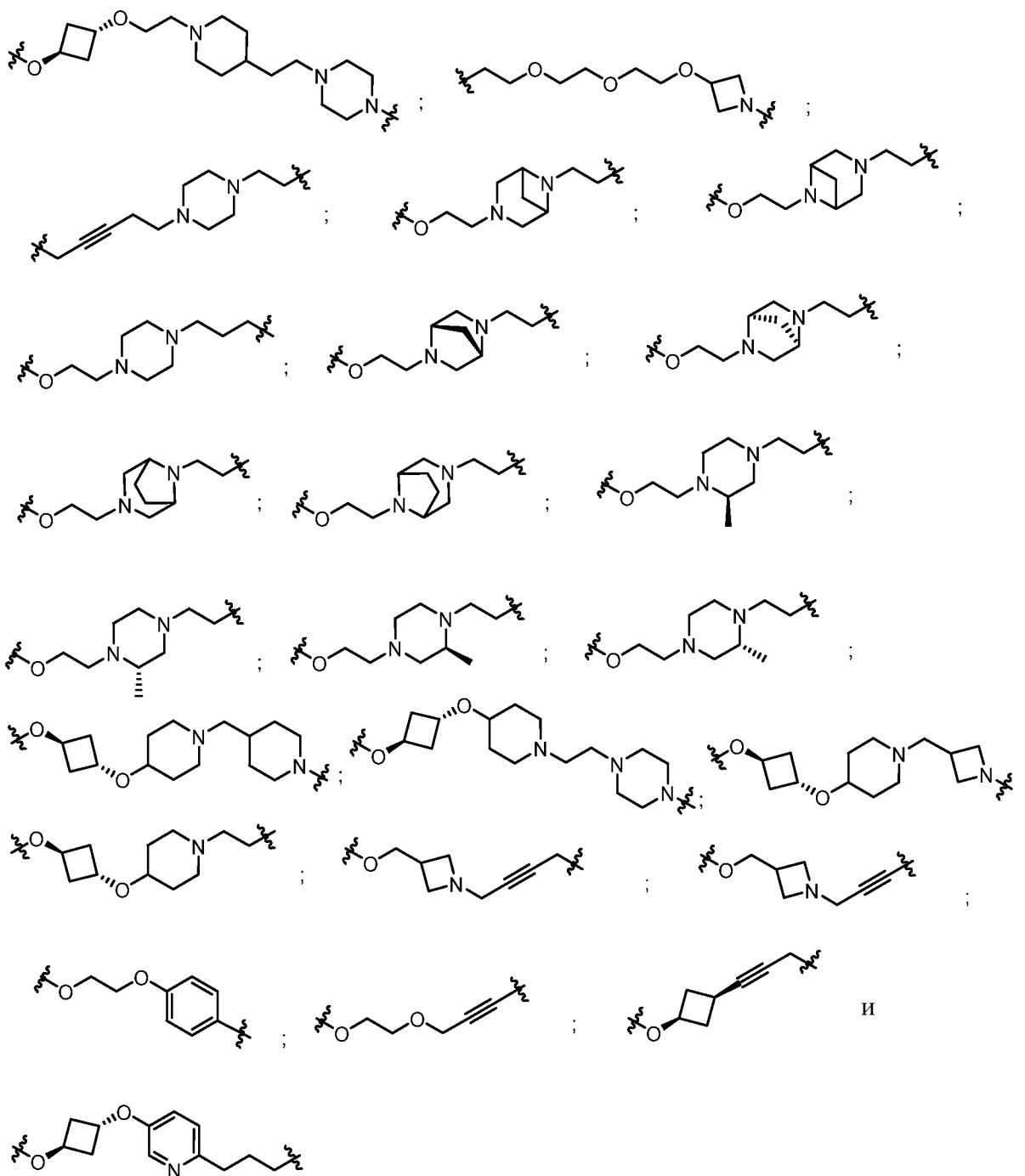








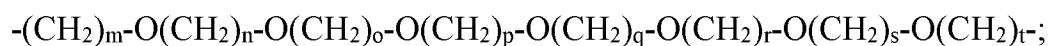
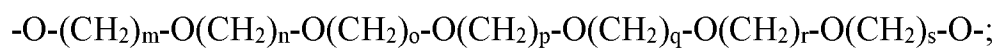
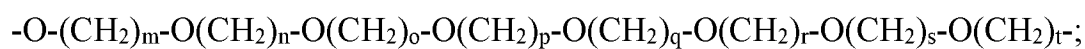


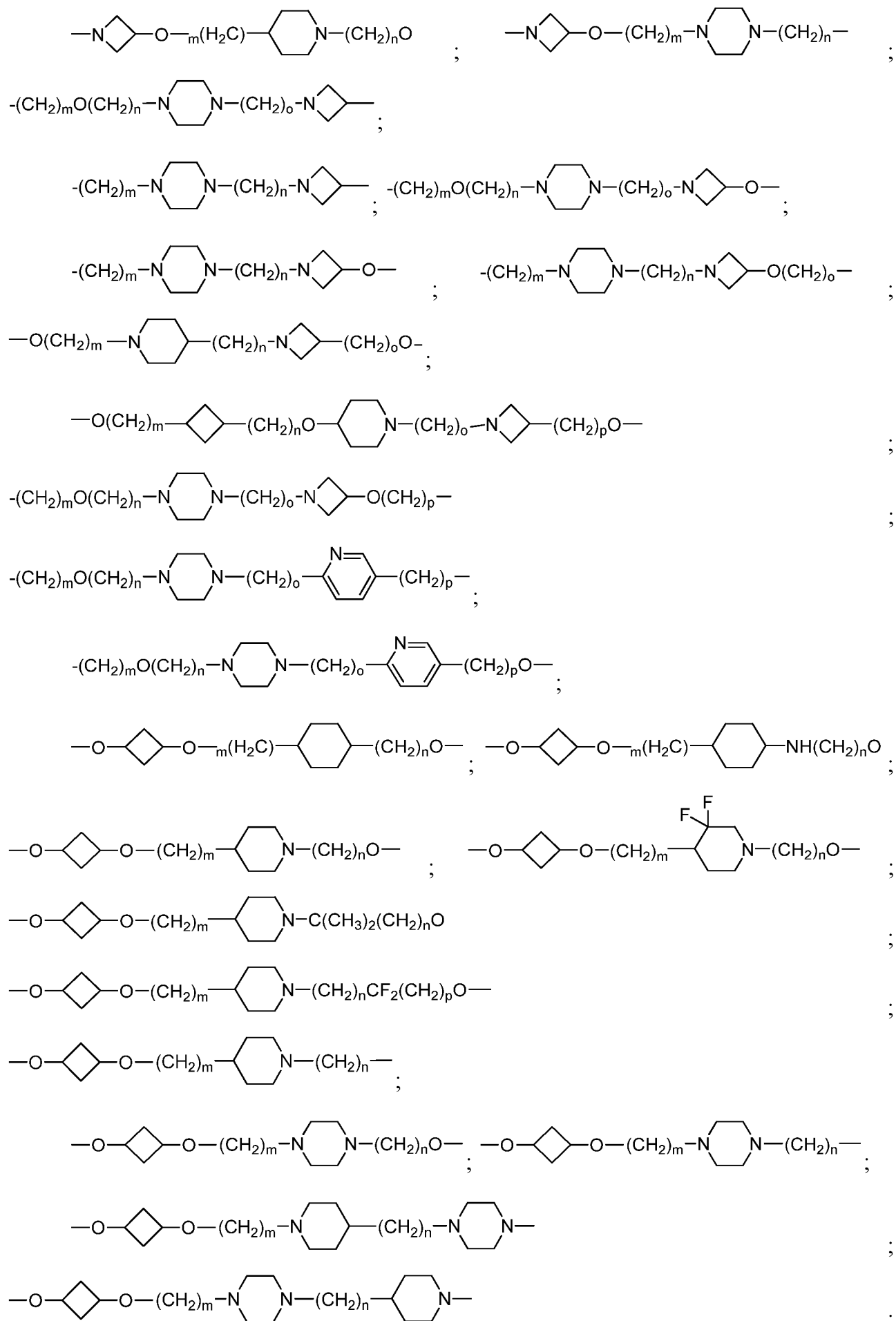


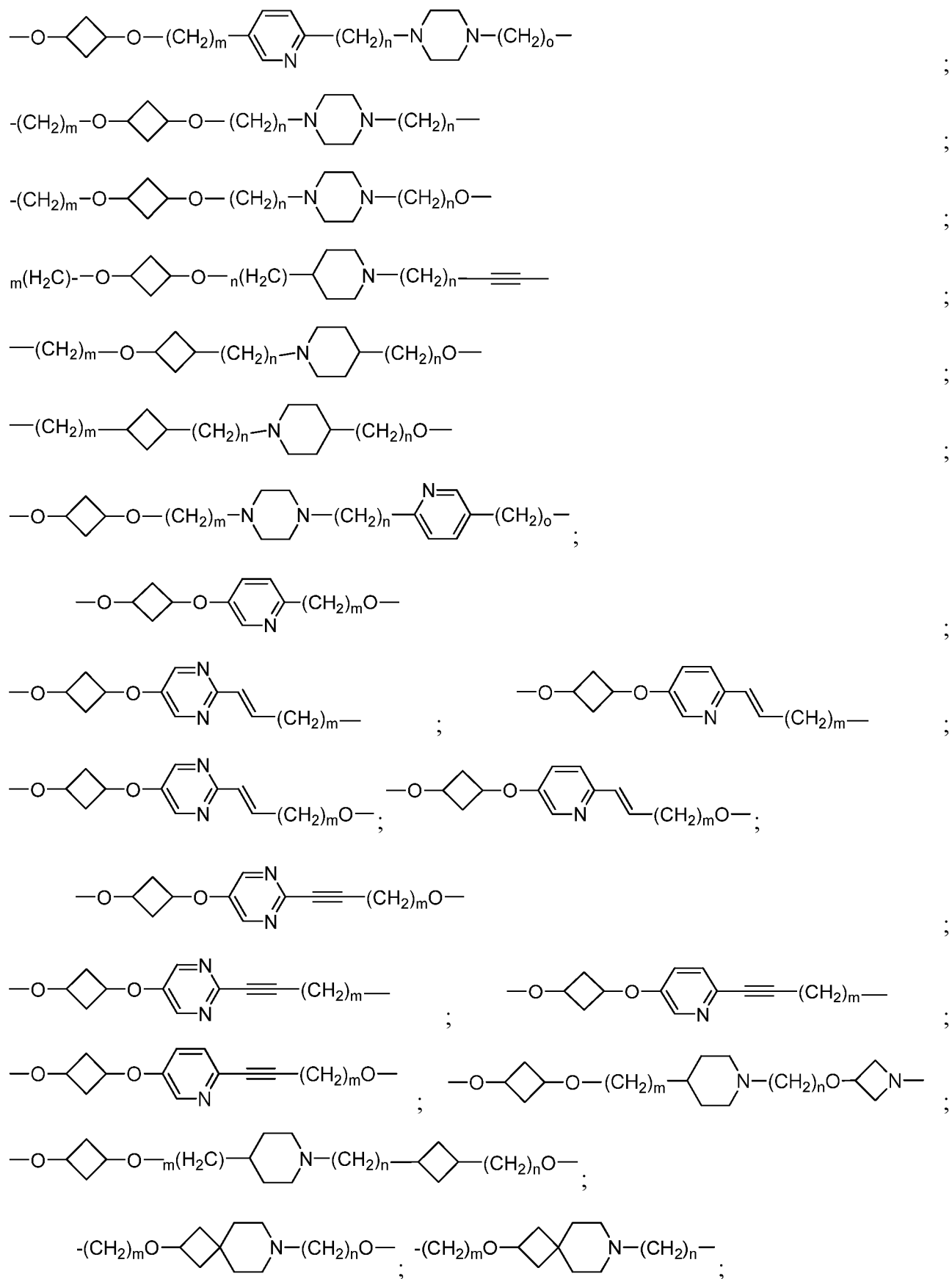
И

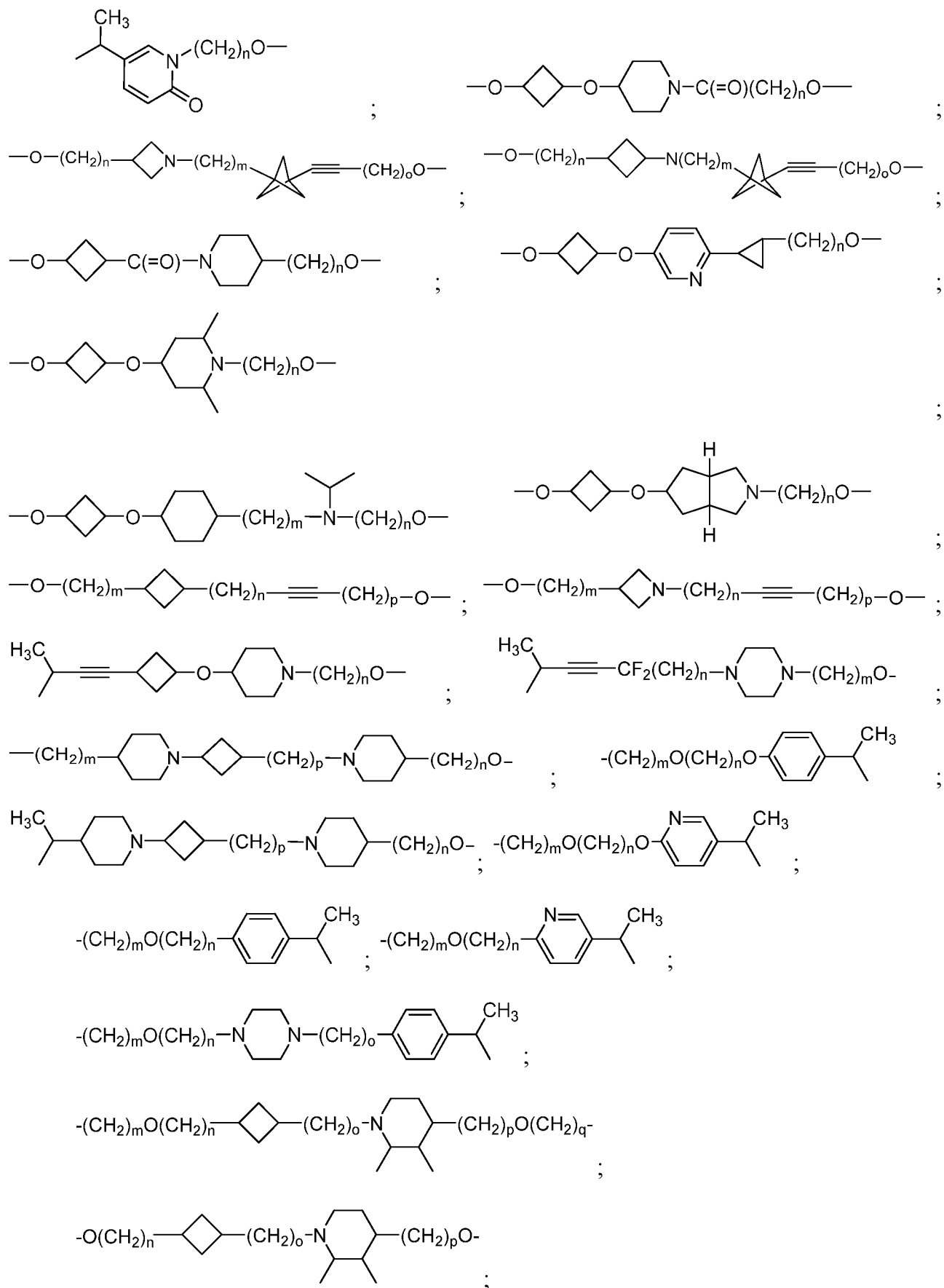
[00196]

В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерное звено или линкер (L) предусматривают группу, представленную структурой, выбранной из группы, состоящей из:





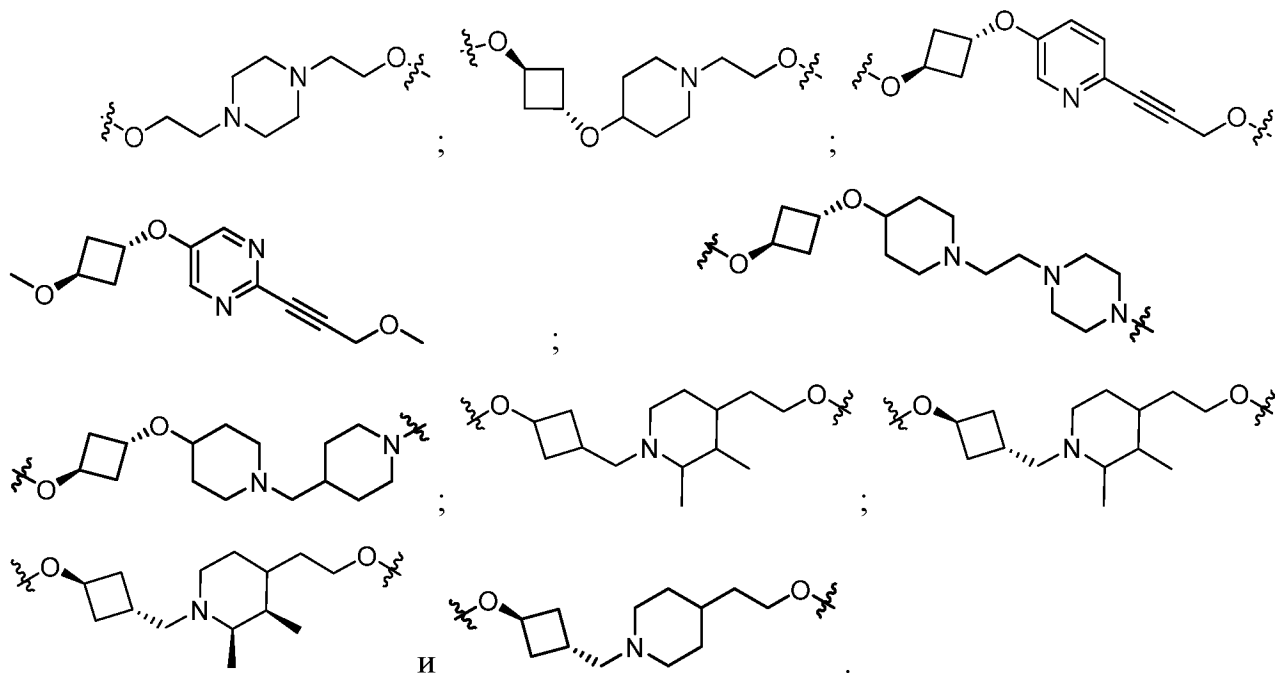




и $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2-\text{N}(\text{CH}_2)_o-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, где каждый из m , n , o , p , q , r , s и t независимо выбран из целых чисел 0, 1, 2, 3 и 4.

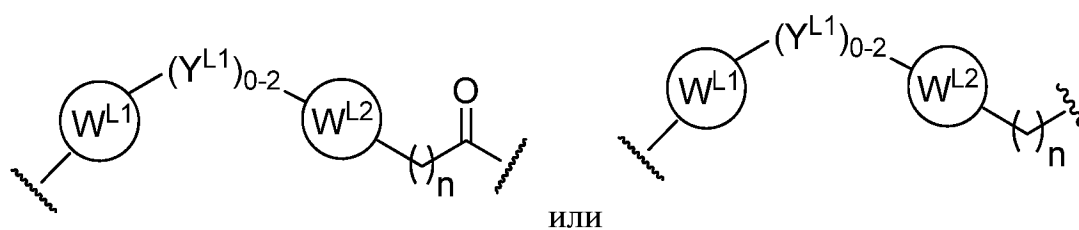
[00197]

В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) выбран из группы, состоящей из:



[00198]

В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) предусматривает структуру, выбранную без ограничения из структур, показанных ниже, где пунктирная линия указывает на точку присоединения к фрагментам PTM или ULM:



где

каждый из W^{L1} и W^{L2} независимо отсутствует, представляет собой 4—8-членное кольцо, содержащее 0—4 гетероатома, необязательно замещенное с помощью R^Q , при этом каждый R^Q независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, CF_3 , необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкокси, или 2 группы

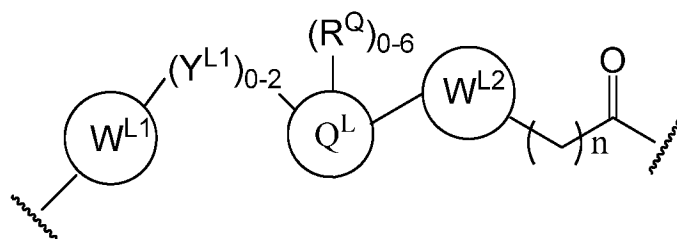
R^Q , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—4 гетероатома;

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

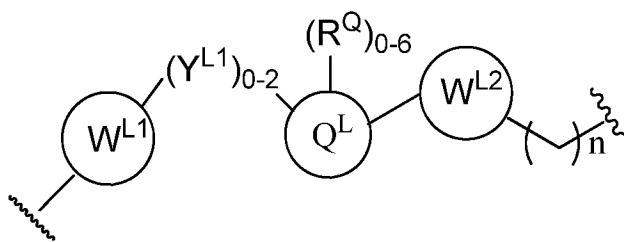
n равняется 0—10; и

 указывает на точку присоединения к фрагментам PTM или ULM.

[00199] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) предусматривает структуру, выбранную без ограничения из структур, показанных ниже, где пунктирная линия указывает на точку присоединения к фрагментам PTM или ULM:



или



где

каждый из W^{L1} и W^{L2} отсутствует или независимо представляет собой арил, гетероарил, циклическую группу, гетероциклическую группу, C_1 - C_6 алкил, и необязательно один или более атомов C заменены O , C_1 - C_6 алкен, и необязательно один или более атомов C заменены O , C_1 - C_6 алкин, и необязательно один или более атомов C заменены O , бициклическую группу, биарил, бигетероарил или бигетероциклическую группу, каждый из которых необязательно замещен R^Q , при этом каждая R^Q независимо представляет собой H , галоген, OH , CN , CF_3 , гидроксил, нитро, $C\equiv CH$, C_2 -

6алкенил, C₂-6алкинил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁-C₆алкокси, необязательно замещенный OC₁₋₃алкил (например, необязательно замещенный 1 или более -F), OH, NH₂, NR^{Y1}R^{Y2}, CN, или 2 группы R^Q, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—4 гетероатома;

каждый Y^{L1} независимо представляет собой связь, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, CR^{YL1}R^{YL2}, C=O, C=S, SO, SO₂, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁-C₆алкил, и необязательно один или более атомов C заменены O; необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁-C₆алкокси;

Q^L представляет собой 3—6-членное алициклическое или ароматическое кольцо с 0—4 гетероатомами, необязательно содержащее мостиковую связь, необязательно замещенное 0—6 R^Q, при этом каждая R^Q независимо представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁₋₆алкил (например, необязательно замещенный 1 или более из атомов галогена, C₁-6алкоксила), или 2 группы R^Q, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—2 гетероатома;

каждый из R^{YL1}, R^{YL2} независимо представляет собой H, OH, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁₋₆алкил (например, необязательно замещенный 1 или более из атомов галогена, C₁₋₆алкоксила), или R¹, R² вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—2 гетероатома;

n равняется 0—10; и



указывает на точку присоединения к фрагментам PTM или ULM.

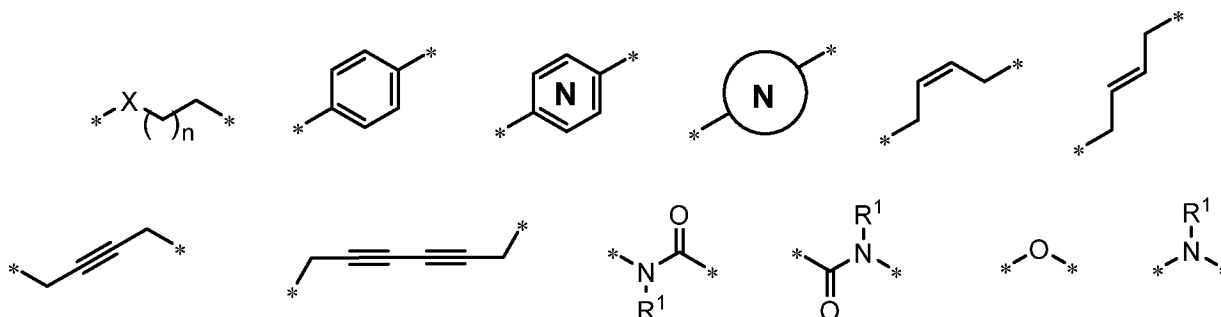
[00200] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерная группа представляет собой необязательно замещенный (поли)этиленгликоль, содержащий от 1 до приблизительно 100 этиленгликолевых звеньев (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 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 и т. д. этиленгликолевых звеньев), от приблизительно 1 до приблизительно

50 этиленгликолевых звеньев, от 1 до приблизительно 25 этиленгликолевых звеньев, от приблизительно 1 до 10 этиленгликолевых звеньев, от 1 до приблизительно 8 этиленгликолевых звеньев и от 1 до 6 этиленгликолевых звеньев, от 2 до 4 этиленгликолевых звеньев, или необязательно замещенные алкильные группы, распределенные между необязательно замещенными атомами O, N, S, P или Si. В определенных вариантах осуществления линкер замещен арильной, фенильной, бензильной, алкильной, алкиленовой или гетероциклической группой. В определенных вариантах осуществления линкер может быть асимметричным или симметричным.

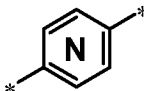
[00201] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерная группа может представлять собой любой подходящий фрагмент, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления линкер представляет собой замещенную или незамещенную полиэтиленгликолевую группу размером в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 12 этиленгликолевых звеньев, от 1 до приблизительно 10 этиленгликолевых звеньев, от приблизительно 2 до приблизительно 6 этиленгликолевых звеньев, от приблизительно 2 до 5 этиленгликолевых звеньев, от приблизительно 2 до 4 этиленгликолевых звеньев.


[00202] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, настоящее изобретение направлено на соединение, которое предусматривает группу РТМ, описанную выше, которая связывается с целевым белком или полипептидом (например, BCL6), который убиквитинирован убиквитинлигазой и непосредственно химически соединен с группой ULM или посредством линкерного фрагмента L, или РТМ, в качестве альтернативы, представляет собой группу ULM', которая также является фрагментом, связывающим убиквитинлигазу, который может быть идентичным группе ULM, описанной выше, или отличным от нее, и непосредственно соединен с группой ULM, причем непосредственно или посредством линкерного фрагмента; и L представляет собой линкерный фрагмент, описанный выше, который может присутствовать или отсутствовать и который химически (ковалентно) связывает ULM с РТМ или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером, сольватом или полиморфом.

[00203] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, линкерная группа L представляет собой группу, содержащую одно или более ковалентно соединенных структурных звеньев, независимо выбранных из группы, состоящей из



X выбран из группы, состоящей из O, N, S, S(O) и SO₂; n представляет собой

целое число от 1 до 5; R^{L1} представляет собой водород или алкил,  представляет собой моно- или бициклический арил или гетероарил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из алкила, галогена, галогеналкила,

гидрокси, алкокси или циано;  представляет собой моно- или бициклический циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, гидрокси, алкокси или циано; и фенильный кольцевой фрагмент может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, гидрокси, алкокси и циано. В одном варианте осуществления линкерная группа L содержит не более 10 ковалентно соединенных структурных звеньев, описанных выше.

[00204] 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

[00205] 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.

[00206] Группы PTM в соответствии с настоящим изобретением включают, например, любой фрагмент, который специфически связывается с белком (связывается с целевым белком) и включает, среди многих других, следующие неограничивающие примеры низкомолекулярных фрагментов, целенаправленно воздействующих на белок: ингибиторы Hsp90, ингибиторы киназы, ингибиторы BCL6, ингибиторы HDM2 и MDM2, соединения, целенаправленно воздействующие на бромодоменсодержащие белки BET человека, ингибиторы HDAC, ингибиторы

лизинметилтрансферазы человека, ингибиторы ангиогенеза, соединения, воздействующие на ядерные гормональные рецепторы, иммуносупрессорные соединения и соединения, целенаправленно воздействующие на рецептор ароматических углеводов (AHR). В композициях, описанных ниже, проиллюстрированы некоторые из представителей низкомолекулярных фрагментов, связывающих целевой белок. Такие низкомолекулярные фрагменты, связывающие целевой белок, также включают фармацевтически приемлемые соли, энантимеры, 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.

[00207] Любой белок, который может связываться с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, или группой РТМ 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, среди многих других, белки эукариотов и прокариотов, в том числе людей как мишеней для терапии лекарственным средством, других животных, в том числе домашних животных, микроорганизмов для определения мишеней антибиотиков и других противомикробных средств, а также растений и даже вирусов,

[00208] 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.

[00209] 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.

[00210] 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, грибок, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, которое вызвано сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

[00211] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[00212] 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, VLM и/или CLM) с помощью по меньшей мере одной линкерной группы L.

[00213] Целевые белки, которые могут быть связаны с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, и деградированы 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, запасующей, 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, TNFR1m, TNFR2, NADPH-оксидаза, Bcl2Baх 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, рецепторы дофамина, G-белки, т. е. Gq, рецепторы гистамина, 5-липооксигеназа, триптаза, представляющая собой сериновую протеазу, тимидилатсинтаза, пуриннуклеозидфосфорилаза, GAPDH трипаносом, гликогенфосфорилаза, карбоангидраза, рецепторы хемокинов, JAW STAT, RXR и подобные, протеаза HIV 1, интеграна HIV 1, нейраминидаза вируса гриппа, обратная транскриптаза гепатита В, натриевый канал, белок множественной лекарственной устойчивости (MDR), белок Р-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 Ras/Raf/MEWЕРK, интерлейкин-1-конвертирующий фермент, каспаза, HCV, протеаза NS3, РНК-хеликаза NS3 HCV, глицинамидрибонуклеотидформилтрансфераза, протеаза риновируса 3С, протеаза вируса простого герпеса-1 (HSV-I), протеаза

цитомегаловируса (CMV), поли(ADP-рибозо)полимераза, циклинзависимые киназы, фактор роста эндотелия сосудов, рецептор окситоцина, ингибитор микросомального транспортного белка, ингибитор транспорта желчных кислот, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ангиотензин 11, рецептор глицина, рецептор обратного захвата норадреналина, рецепторы эндотелинов, нейропептид Y и рецептор, рецепторы эстрогенов, рецепторы андрогенов, рецепторы аденозина, аденозинкиназа и AMP-дезаминаза, пуринергические рецепторы (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), фарнезилтрансферазы, геранилгеранилтрансфераза, рецептор TrkA для NGF, бета-амилоид, тирозинкиназа Flk-1/KDR, рецептор витронектина, рецептор интегрина, Her-2/1 пеп, 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, аденилосукцинатсинтазу, протопорфириногенаксидазу и енолпирувилшикиматфосфатсинтазу.

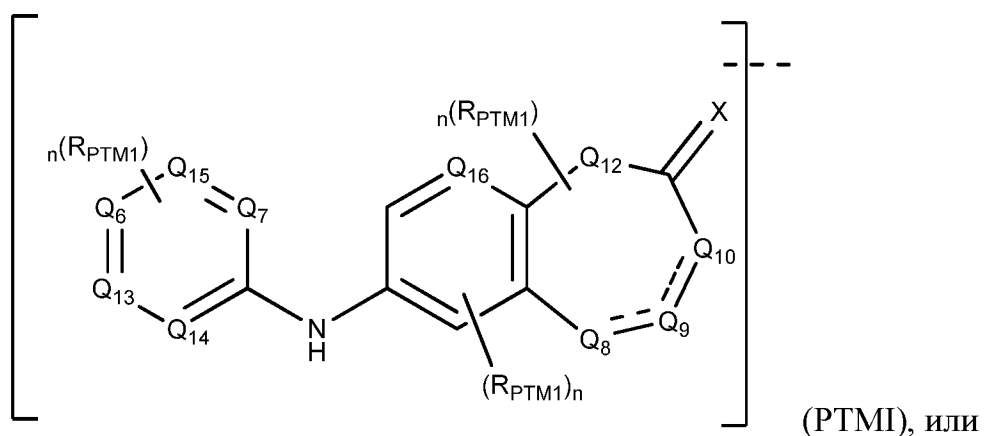
[00214] Данные различные белковые мишени можно применять в скринингах для идентификации фрагментов соединения, которые связываются с белком, и посредством встраивания фрагмента в соединения в соответствии с настоящим изобретением уровень активности белка может быть изменен для достижения конечного терапевтического результата.

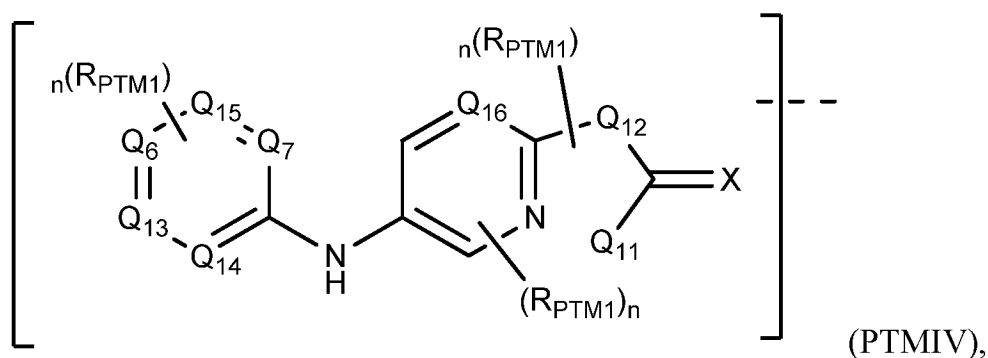
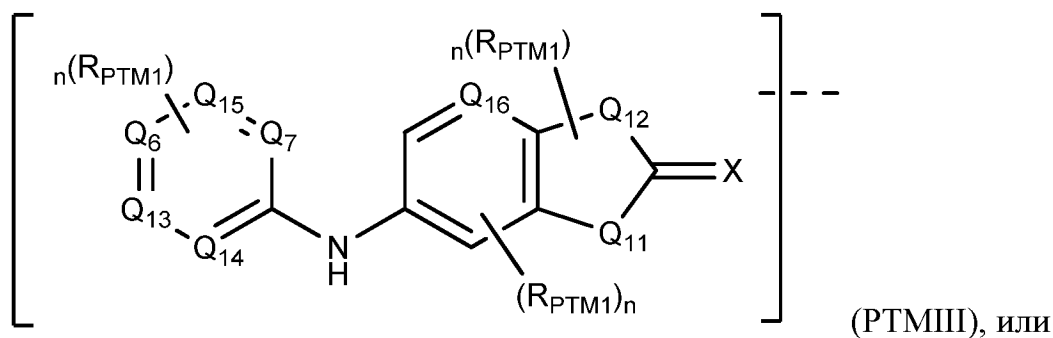
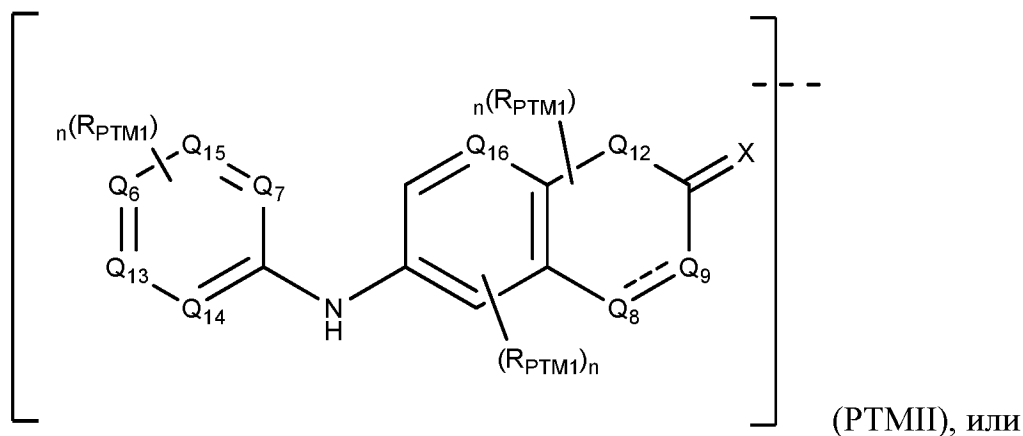
[00215] Термин «фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок», или РТМ применяется для описания малой молекулы, которая связывается с целевым белком или другим белком или полипептидом, представляющим интерес, и обеспечивает размещение/присутствие данного белка или полипептида в непосредственной 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 углеводов (AHR).

[00216] 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.

[00217] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ представляет собой малую молекулу, которая связывает BCL6. Например, в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ представлен химической структурой РТМ I, РТМ II, РТМ III или РТМ IV:

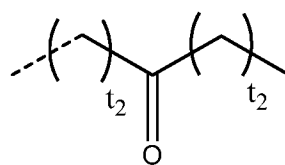




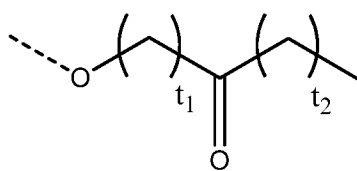
где:

каждый R_{PTM1} независимо представляет собой H; галоген (например, Cl или F); -CN; -OH; -NO₂; -NH₂; 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 с помощью OH или изопропильной группы); 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 оба);

необязательно замещенный алкиларил (например, включает обязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил, обязательно замещенный 5—10-членный гетероарил или оба); обязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает обязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил, обязательно замещенный 5—10-членный гетероарил или оба); обязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает С1-Сбалкил, обязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, обязательно замещенный С1-С4алкилом; гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; или их комбинацию); обязательно замещенный -NH-алкилгетероарил (например, обязательно замещенный линейный или разветвленный С1-С5алкил, обязательно замещенный 5—8-членный гетероарил, обязательно замещенный С1-С4алкилом, N-CH₂-пиразол-4-ил или их комбинация); обязательно замещенный алкокси (например, обязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил или -OCH₃); обязательно замещенный O-гетероциклил (например, включает обязательно замещенный 3—12- или 4—7-членный гетероциклил; обязательно замещенный гетероциклоалкил; обязательно замещенный моноциклический или бициклический C₃₋₁₂гетероциклоалкил; обязательно замещенный меньшей мере одним OH, С1-С5алкилом (таким как метил), =O, NH₂ или их комбинацией; или их комбинацию); обязательно замещенный S-гетероциклил (например, включает обязательно замещенный 4—7-членный гетероциклил; обязательно замещенный гетероциклоалкил; обязательно замещенный по меньшей мере одним из С1-С4алкила (такого как метил), =O или их комбинации; или



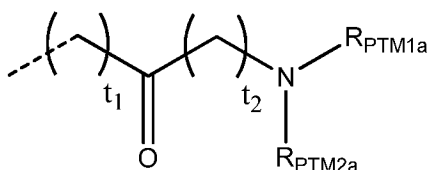
их комбинацию); обязательно замещенный (например, обязательно замещенный линейным или разветвленным С1-С4алкилом; - (CH₂)_uCO(CH₂)_vCH₃, -COCH₃ или -CH₂CH₂COCH₃, где каждый из *u* и *v* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);



необязательно замещенный

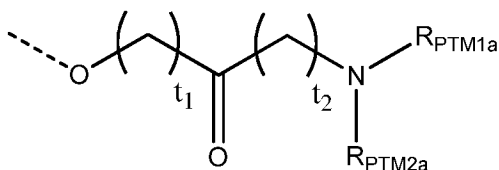
(например, необязательно

замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COCH}_3$ или $-\text{OCH}_2(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, где каждый из u , v , w и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



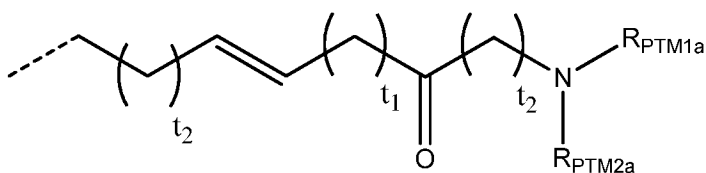
(например, необязательно замещенный линейным или

разветвленным C1-C4алкилом; $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONHCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



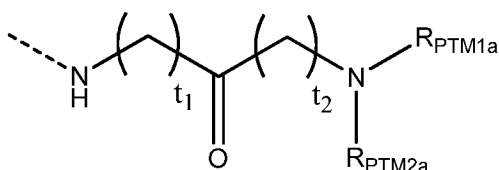
(например, необязательно замещенный линейным

или разветвленным C1-C4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCH}_3$, 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; $-(\text{CH}_2)_u\text{CHCH}(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{CHCHCONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, 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; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);

фторалкокси (например, моно-, би- 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-C3алкила (такого как метил, этил или бутил) или NH₂; или их комбинация); необязательно замещенный гидроксциклоалкил; необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный 5—7-членный арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из галогена или C1-C3алкила (например, метилом или этилом); или их комбинация), 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 из галогена или C1-C3алкила (например, метилом или этилом); или их комбинация), необязательно связанный с Q₆, Q₇, Q₈, Q₉, Q₁₀, Q₁₁, Q₁₂, Q₁₃, Q₁₄ или Q₁₅ посредством атома С или N гетероарила (например, по меньшей мере одного из необязательно связанного с Q₁₆, необязательно связанного посредством необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_u\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{O}(\text{CH}_2)_x-$, или их комбинация); 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 с помощью OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила (метильной, этильной или бутильной группы) или NH₂), необязательно связанный с Q₆, Q₇, Q₈, Q₉, Q₁₀, Q₁₁, Q₁₂, Q₁₃, Q₁₄ или Q₁₅ посредством атома С или N гетероциклила (например, по меньшей мере один из необязательно связанного с Q₁₆, необязательно связанного посредством необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_u\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{O}(\text{CH}_2)_x-$ или оба);

каждый t₁ независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый t₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH₃ или CH₂CH₃), необязательно замещенный

C1-C4алкокси (например, $-\text{OCH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), CH_2OCH_3 , или $\text{R}_{\text{PTM}1a}$ и $\text{R}_{\text{PTM}2a}$ соединены вместе с образованием 3—10-членного кольца;

Каждый из Q_6 , Q_7 , Q_8 , Q_9 , Q_{10} , Q_{11} , Q_{12} , Q_{13} , Q_{14} и Q_{15} независимо представляют собой N, O, или C, причем каждый из них необязательно замещен одним или более независимо выбранными $\text{R}_{\text{PTM}1}$ (например, 1, 2 или 3 независимо выбранными $\text{R}_{\text{PTM}1}$ в зависимости от валентности);

Q_{16} представляет собой CH;

X представляет собой O, S или CH_2 ;



представляет собой одинарную связь или двойную связь;

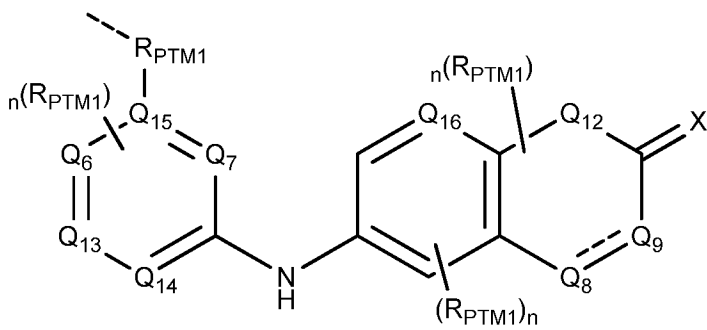
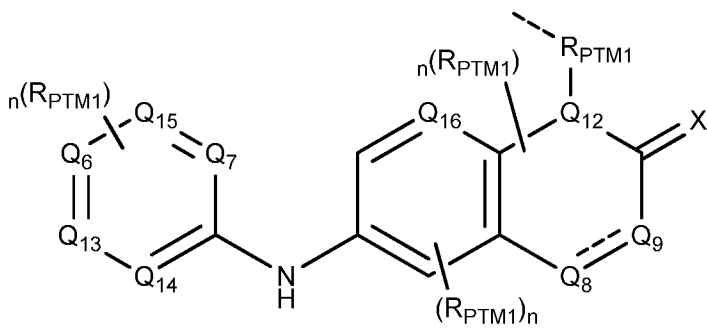
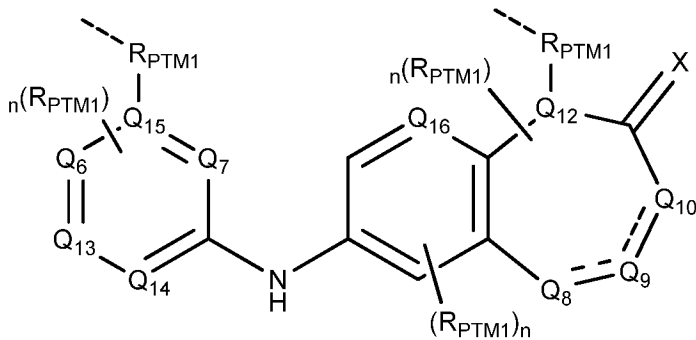
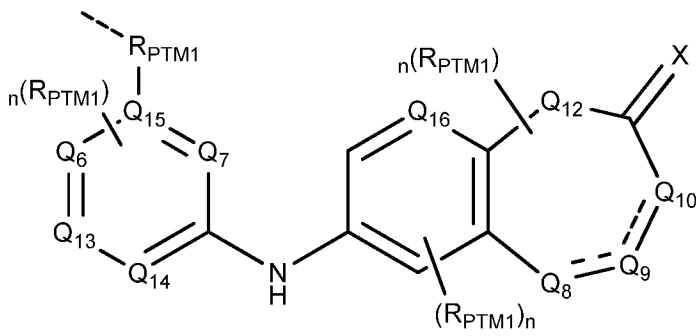
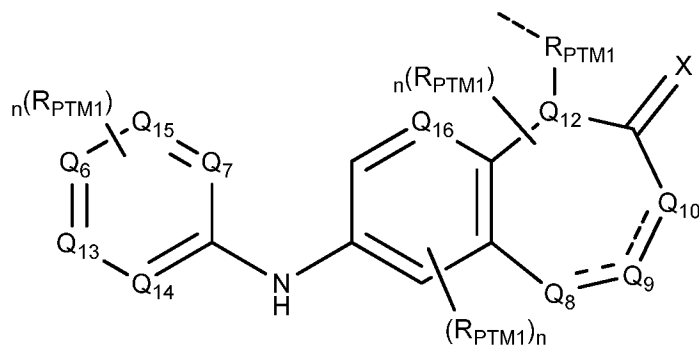
n представляет собой целое число от 0 до 10; и

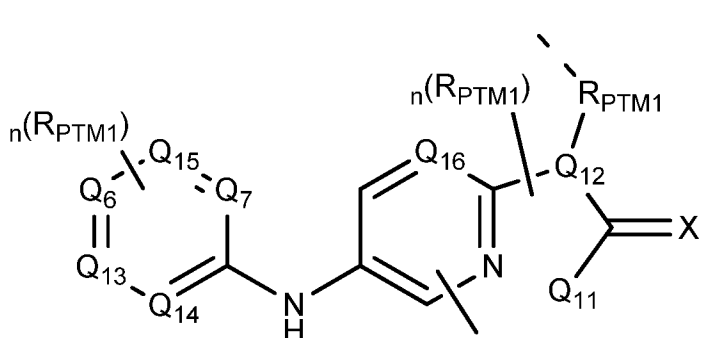
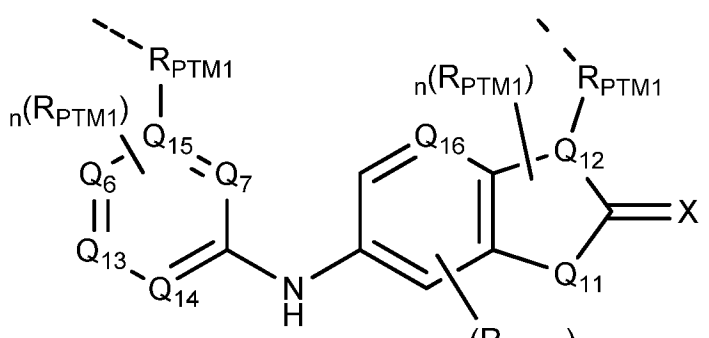
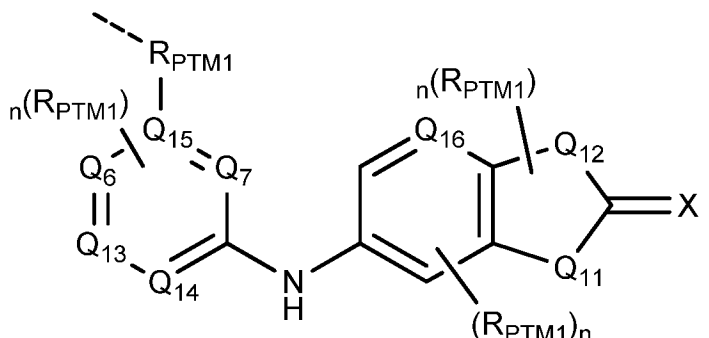
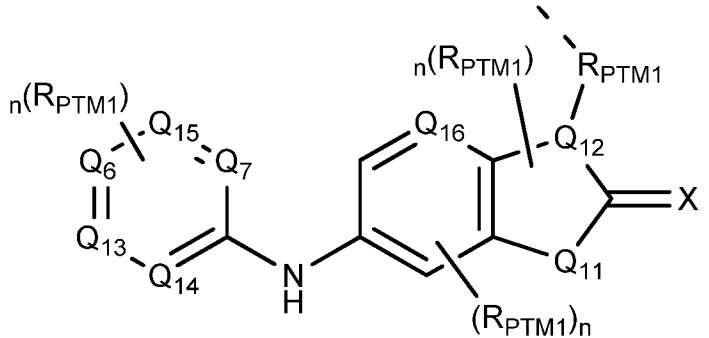
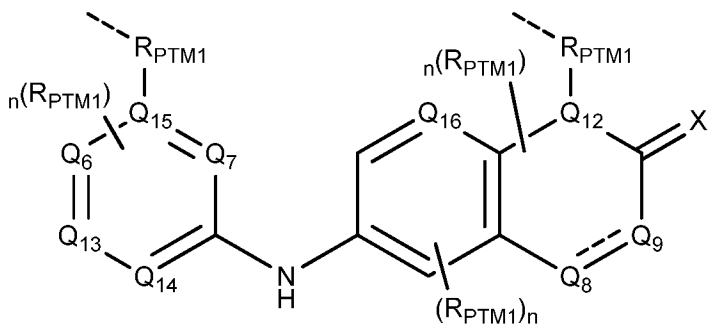
--- в PTM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе или ULM;

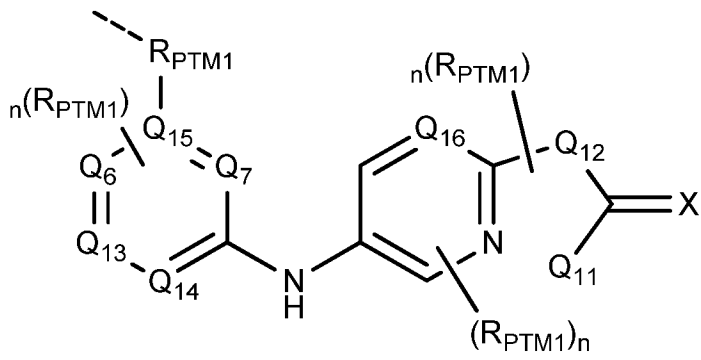
[00218] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один $\text{R}_{\text{PTM}1}$ из PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV или соответствующее положение других структур PTM, описанное в данном документе, модифицируют так, чтобы он был ковалентно связан с линкерной группой (L) или ULM. В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один из Q_6 - Q_{15} из PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV или соответствующее положение других структур PTM, описанное в данном документе, модифицируют с возможностью ковалентного связывания с химической линкерной группой (L) или ULM.

[00219] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X в PTM (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV или соответствующее положение структур PTM, описанных в данном документе) представляет собой O.

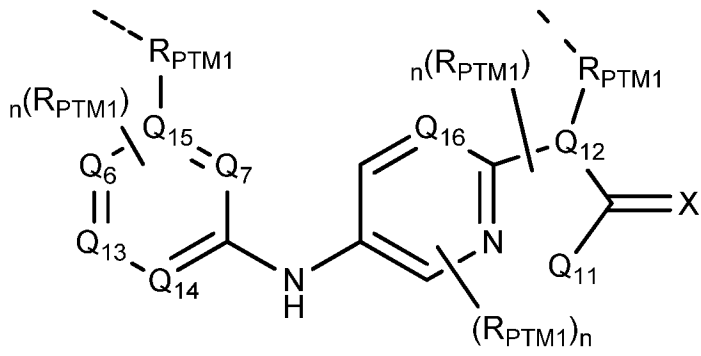
[00220] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из





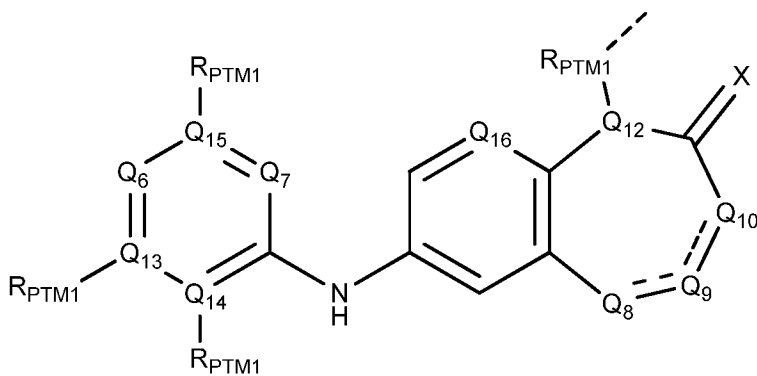
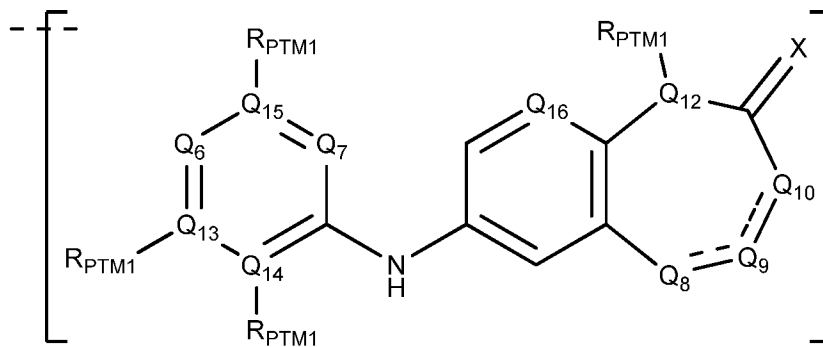


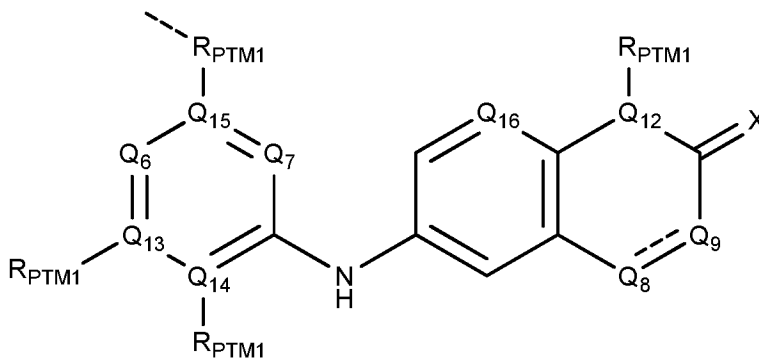
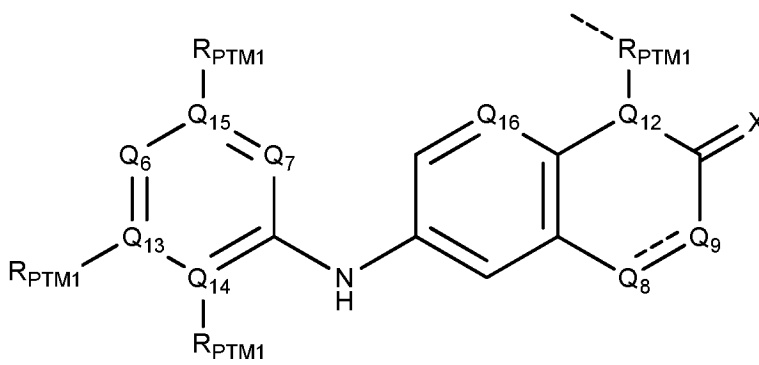
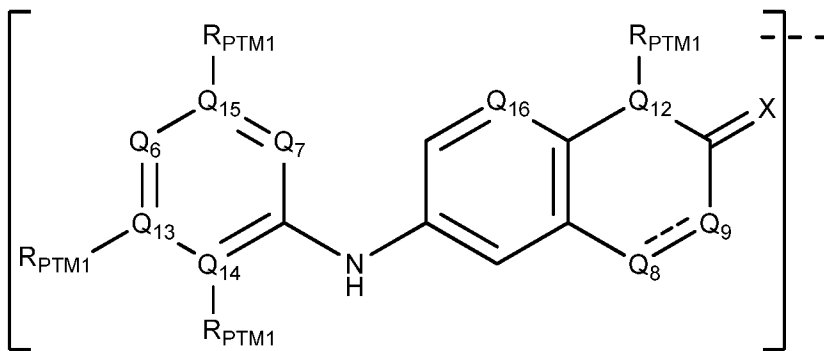
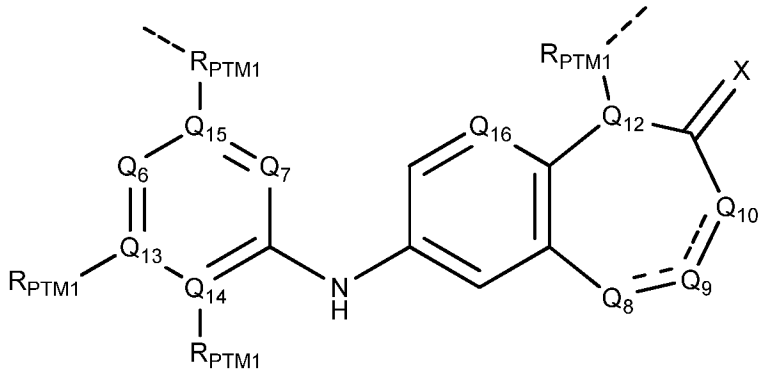
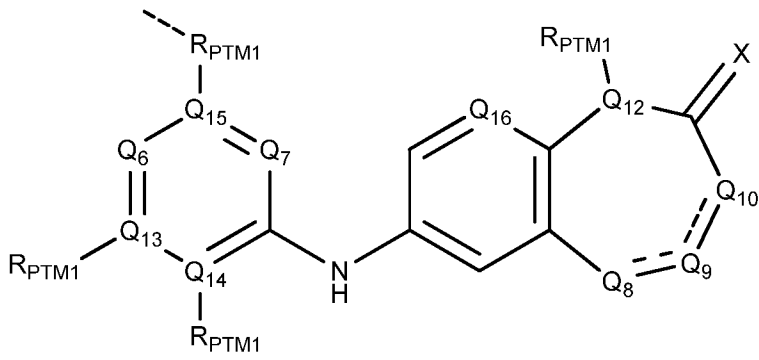
И

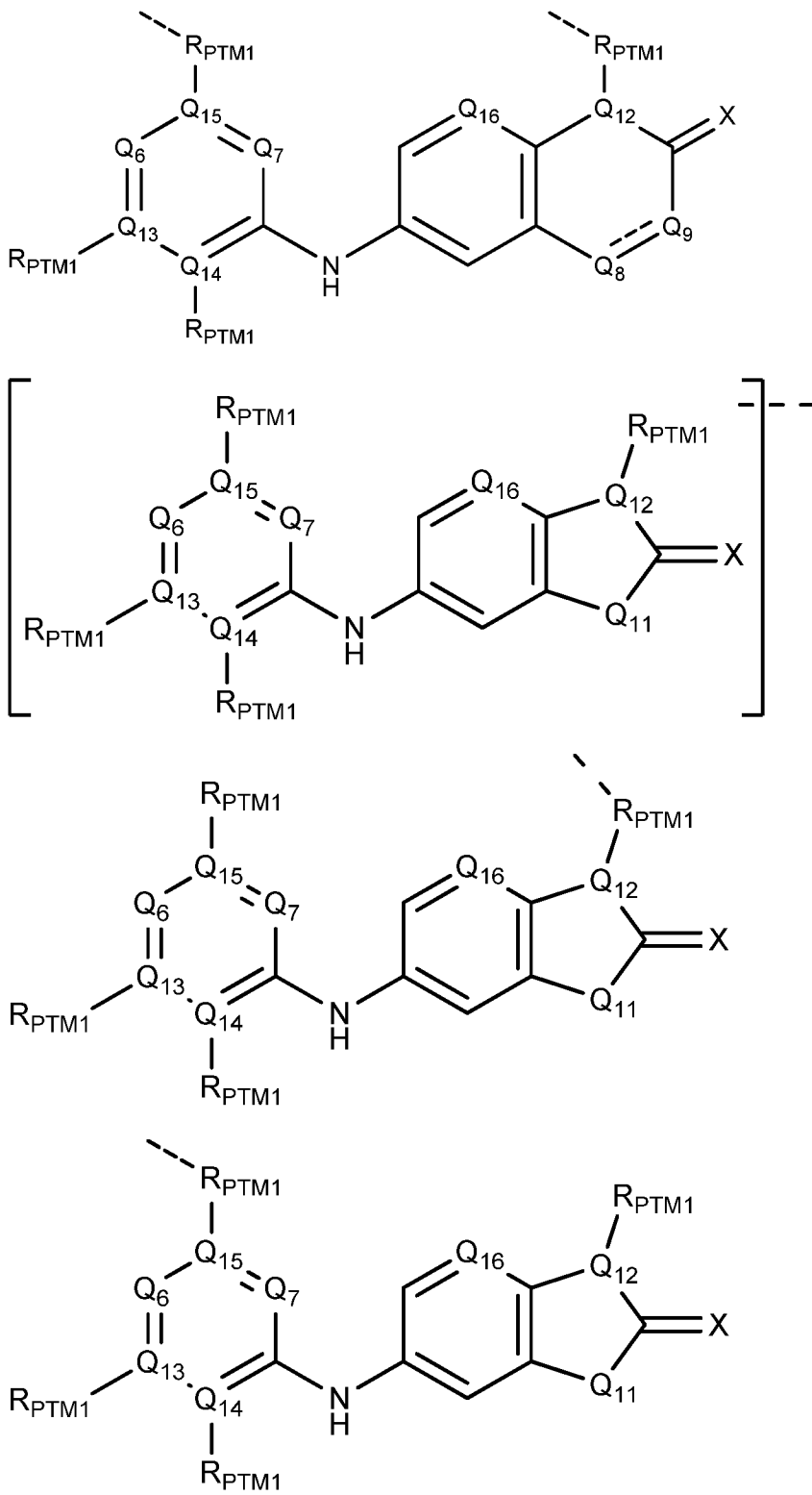


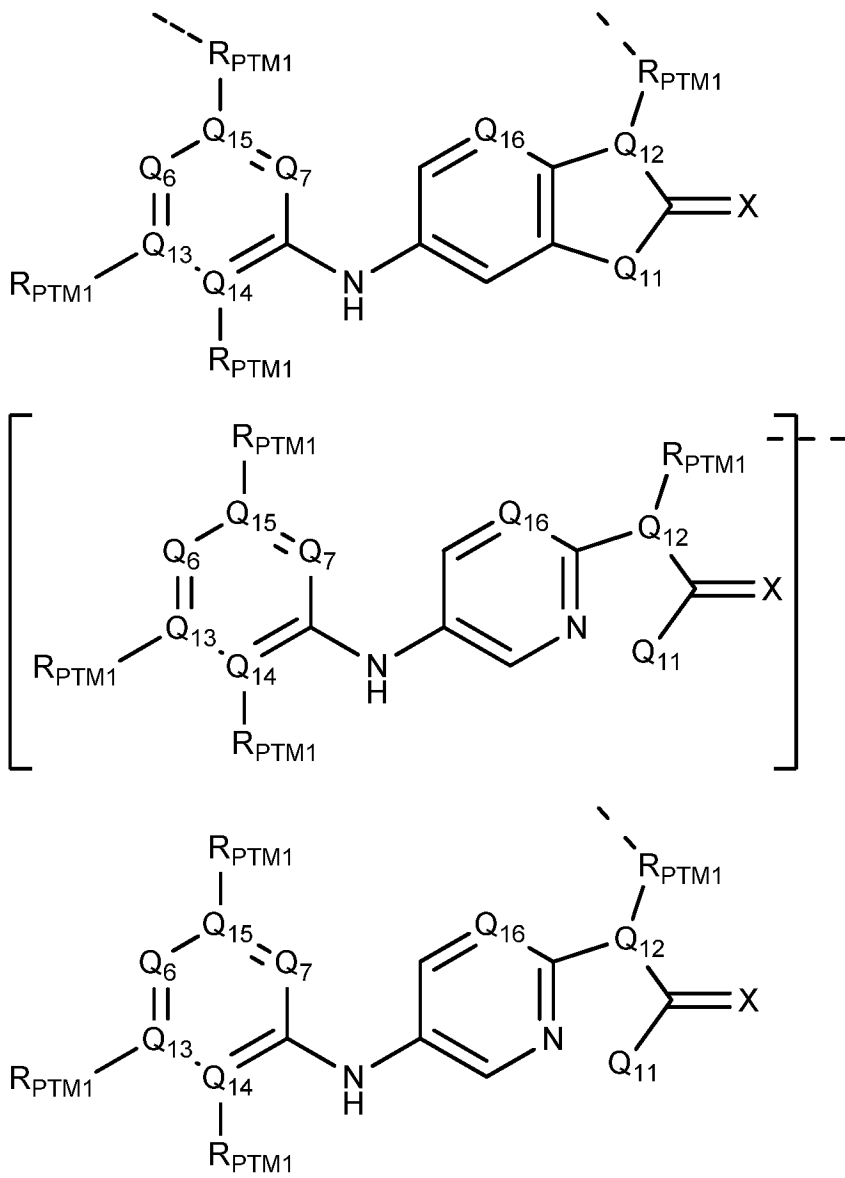
где --- в PTM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

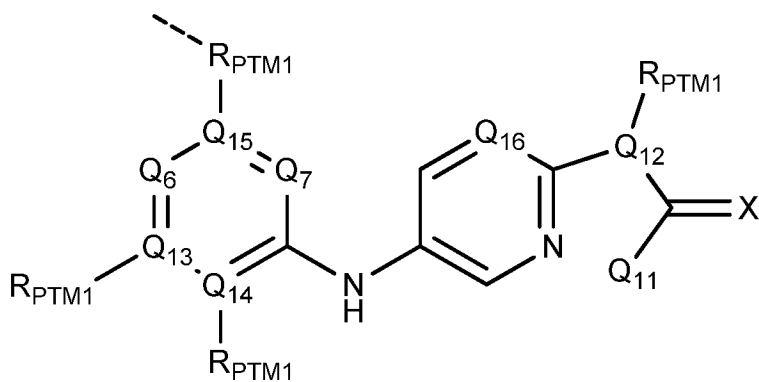
[00221] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, PTM выбран из



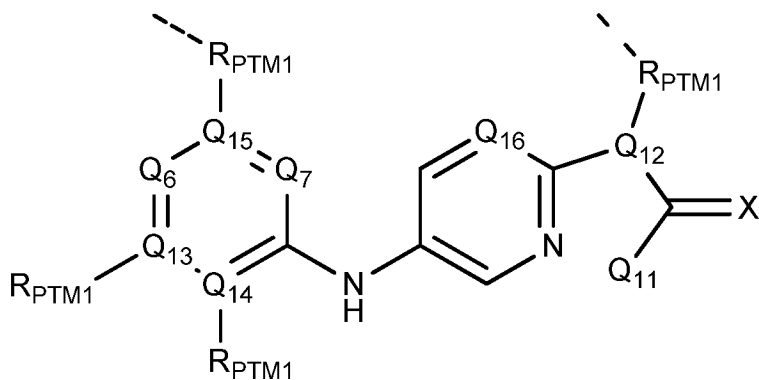








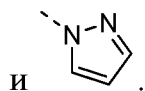
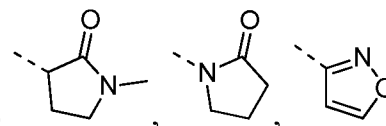
и



где --- в PTM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

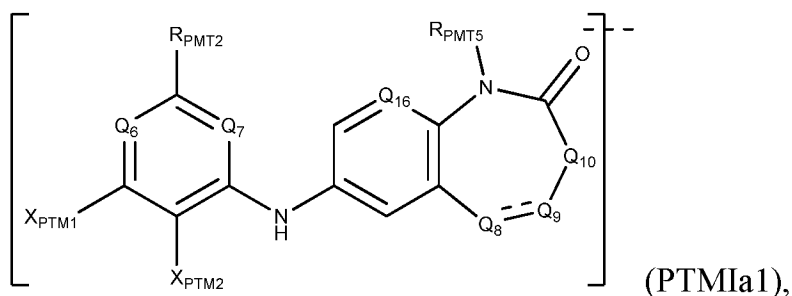
[00222] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в

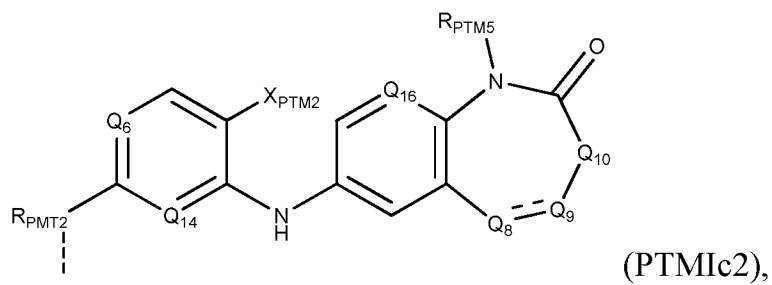
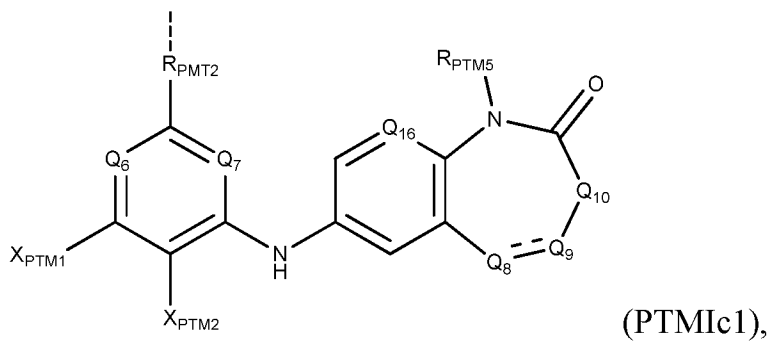
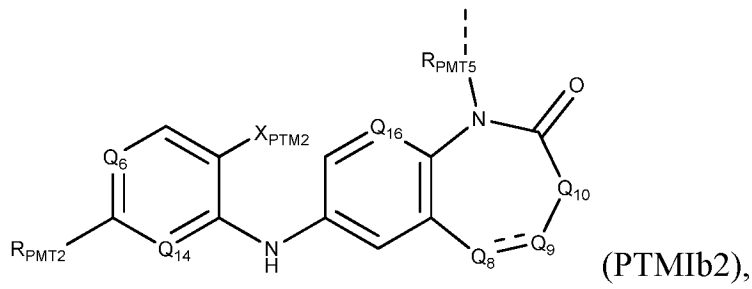
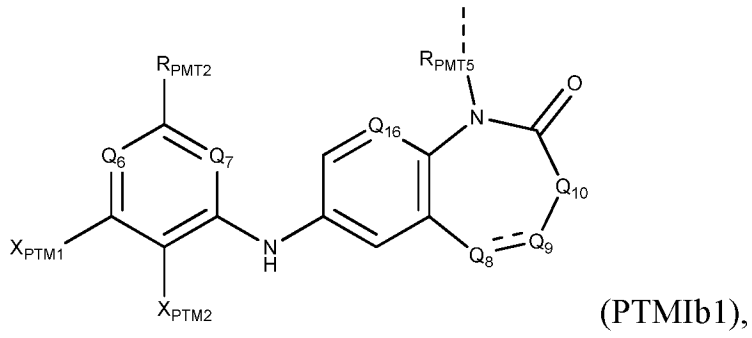
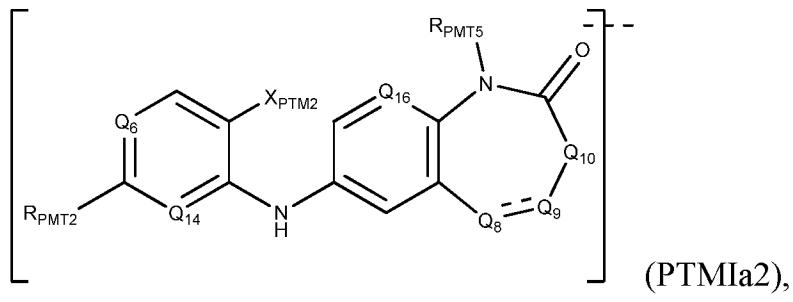
данном документе, по меньшей мере один R_{PTM1} выбран из

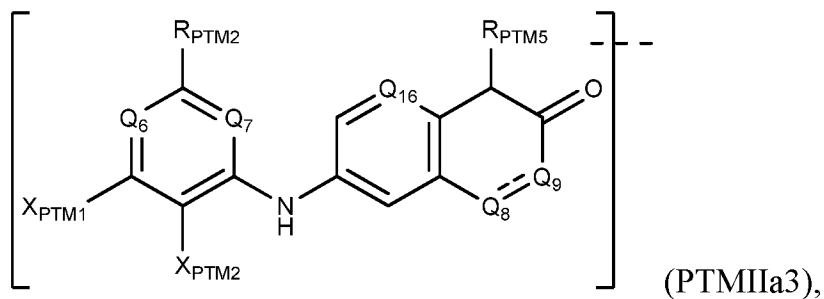
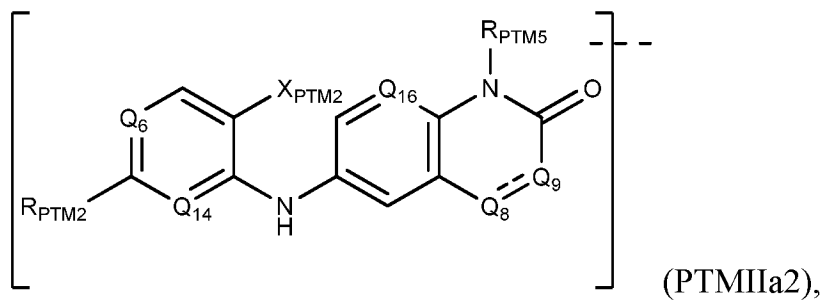
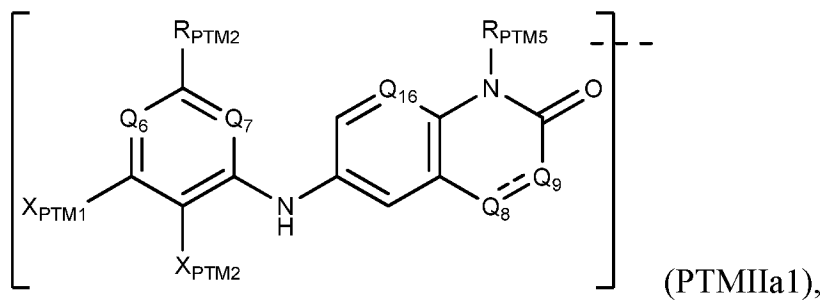
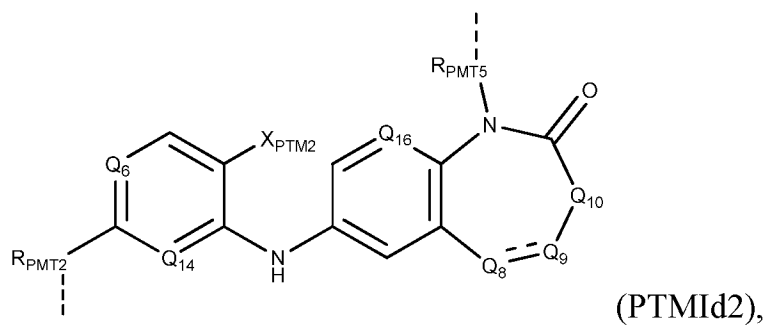
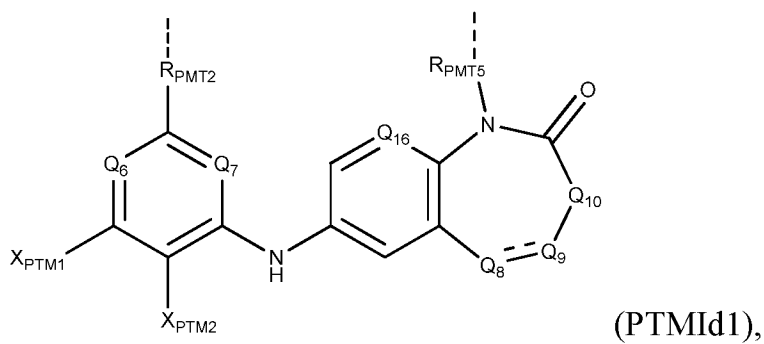


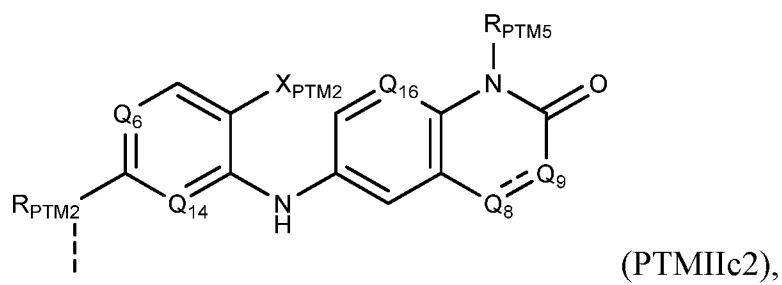
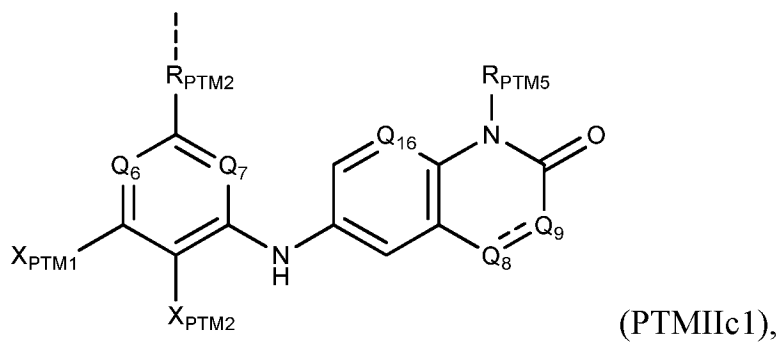
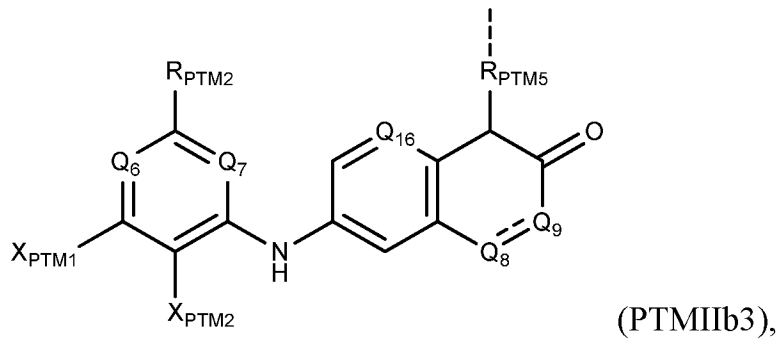
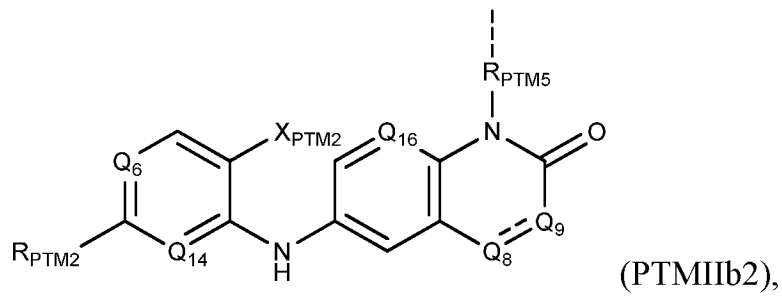
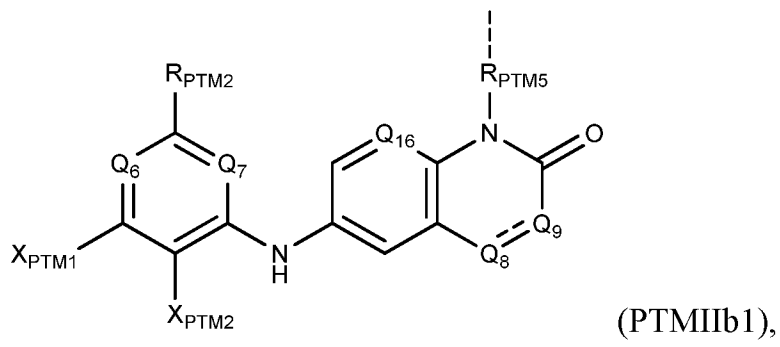
[00223] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в

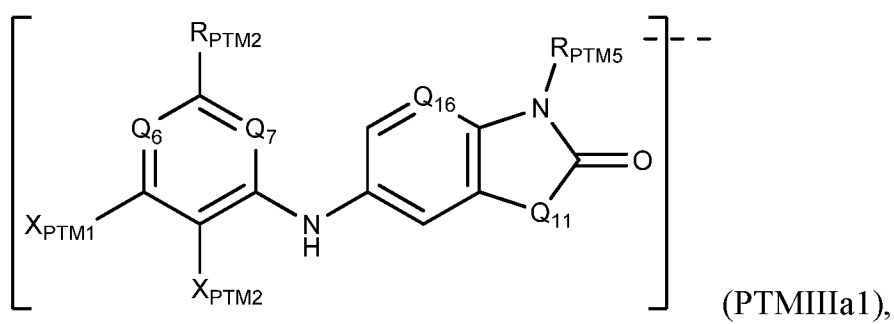
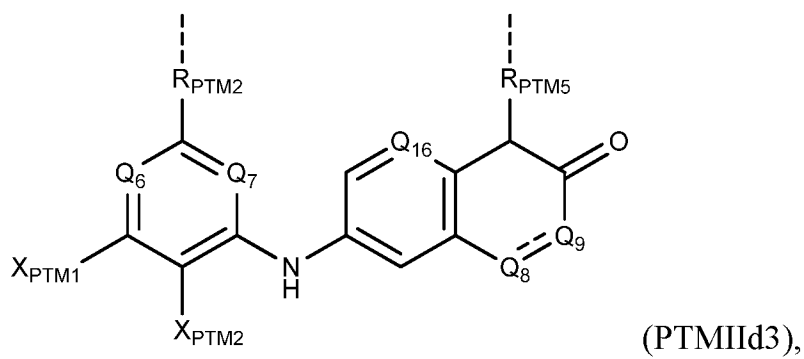
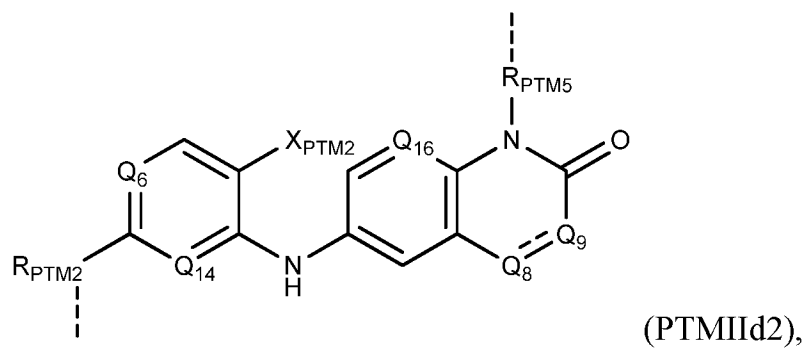
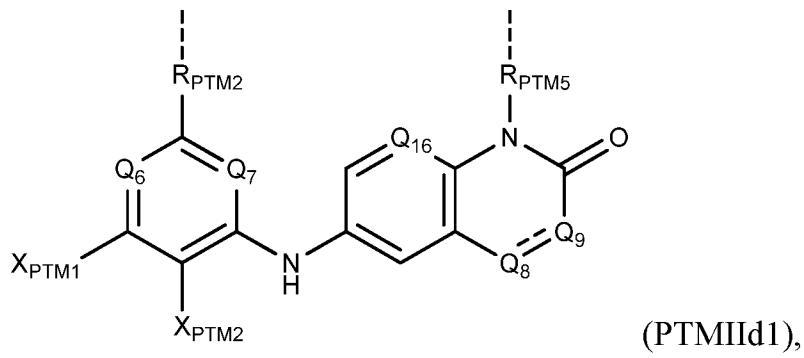
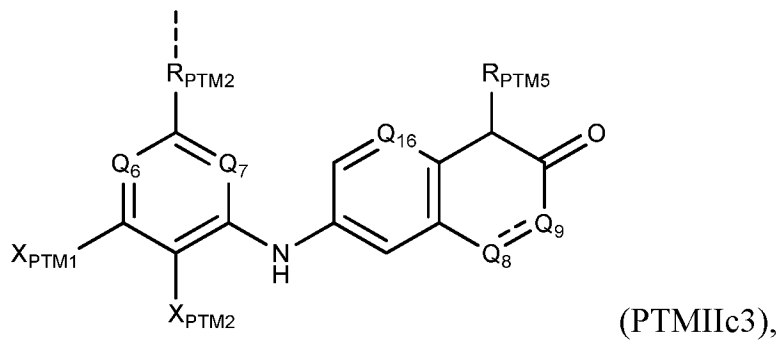
данном документе, PTM характеризуется химической структурой:

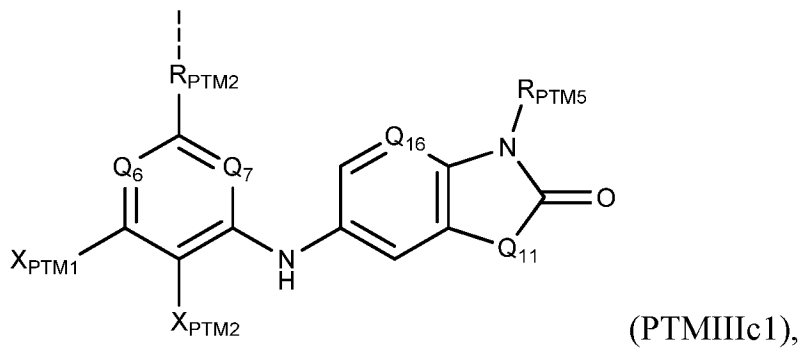
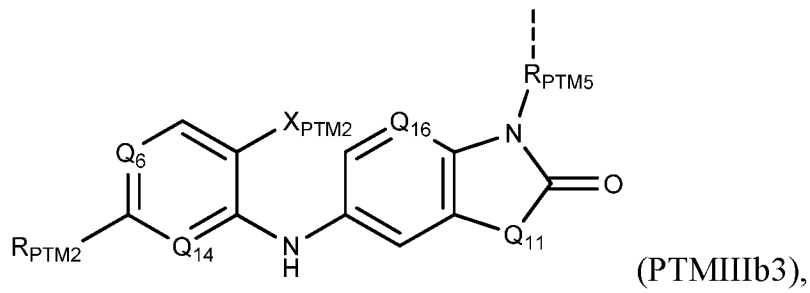
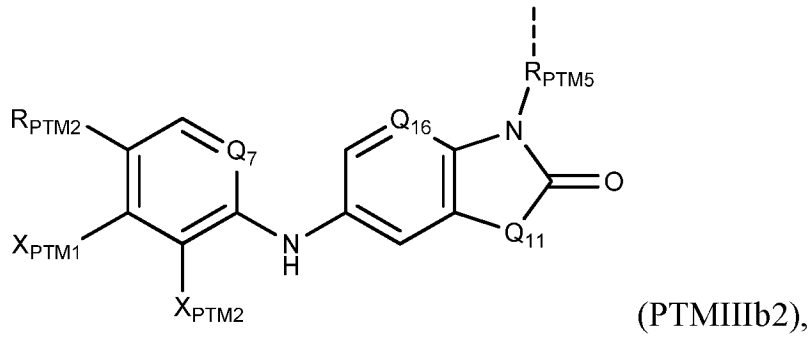
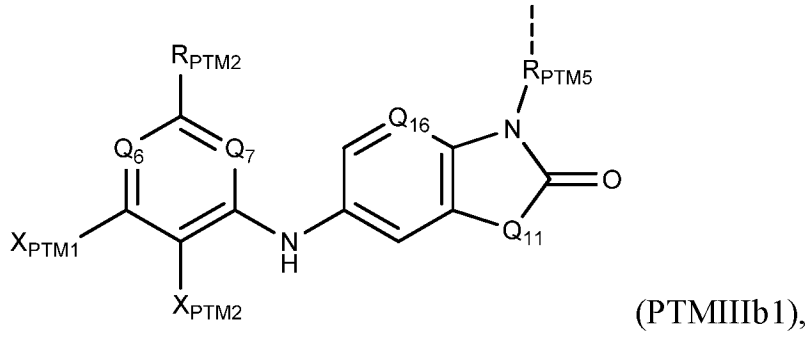
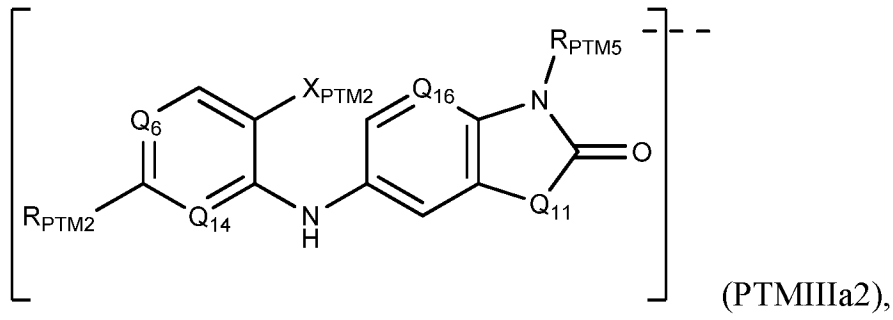


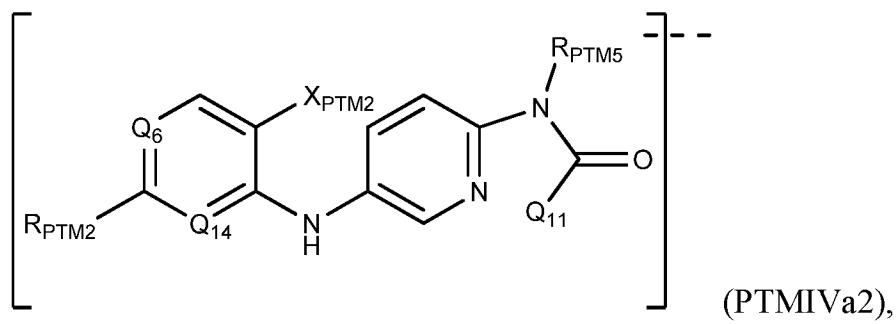
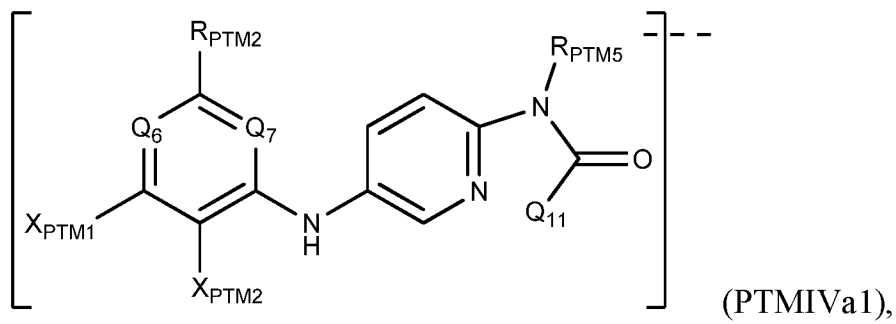
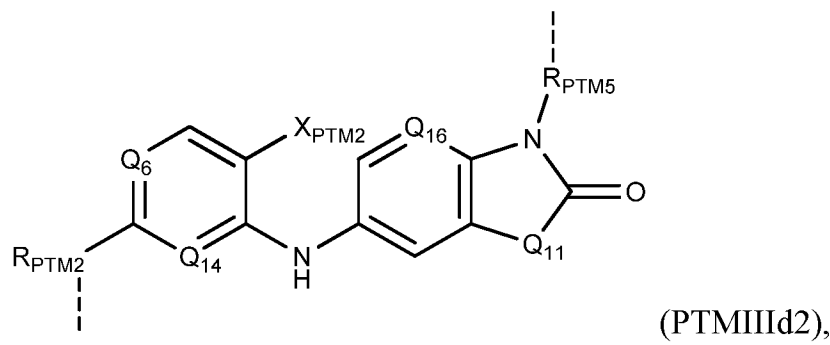
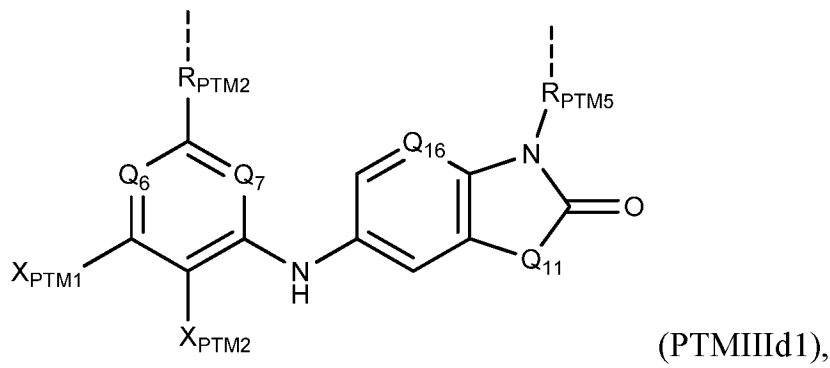
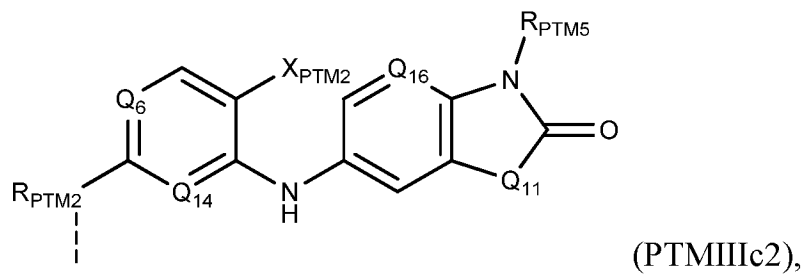


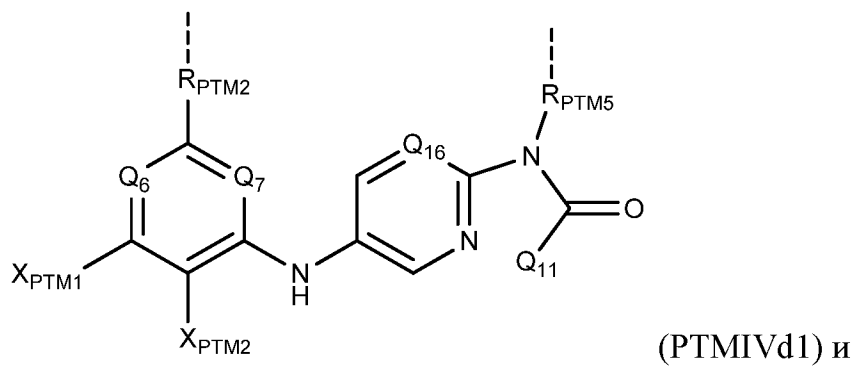
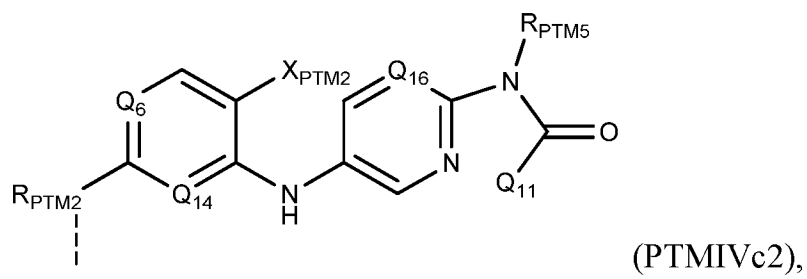
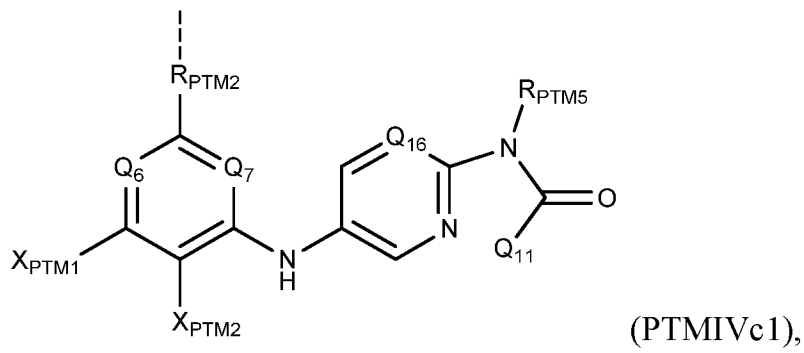
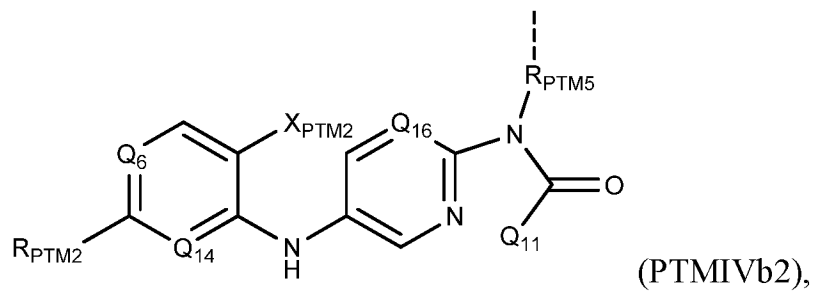
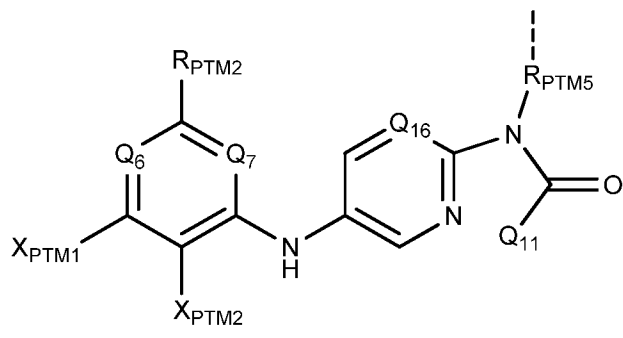


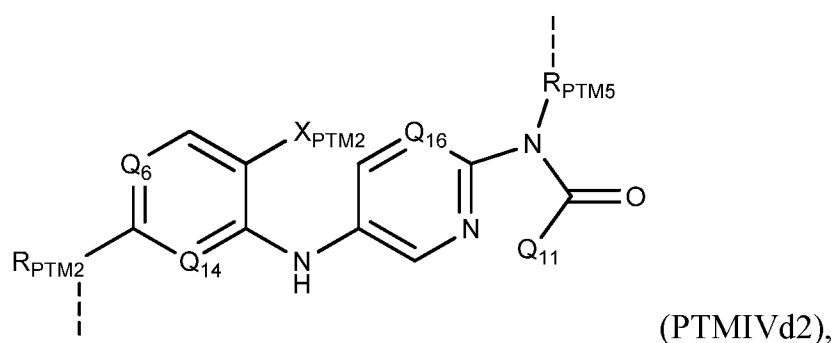












где:


R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил, или изопропильная группа, или C1–C4алкил-NH(C1-С3алкил), или C1–C4алкил-N(C1-С3алкил)₂), необязательно замещенный -алкиларил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-С10арил или оба), необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-С10гетероарил или оба), необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-С10арил), необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный C5-С10гетероарил), необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-С10циклоалкил), необязательно замещенный -алкилциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C3-С10циклоалкил или оба), необязательно замещенный гетероциклил (например, необязательно замещенный C3-С10гетероциклил);

Q_6 представляет собой N, CH, C(NO₂) или C(CN);

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

X_{PTM1} представляет собой H 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 Q₈ и Q₉ соединены одинарной связью, то

Q₈ представляет собой CH₂, O, CH(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}) или N(CH₃); и

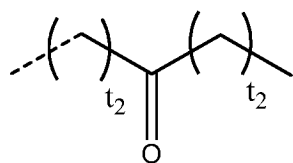
Q₉ представляет собой CH₂, O, CH(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}), N(CH₃), N(CH₂CH₂CONHCH₃) или N(CH₂CH₂COCH₃);

если Q₈ и Q₉ соединены двойной связью:

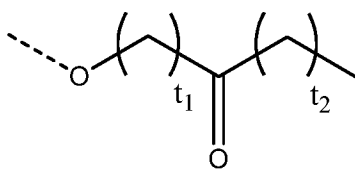
Q₈ представляет собой CH, C(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}), N или обязательно замещенный C(NH-алкилгетероарил) (такой как обязательно замещенный C1-C5алкил, обязательно замещенный 5—7-членный гетероарил или оба);

Q₉ представляет собой CH, C(R_{PTM3}), N или N(R_{PTM3}); и

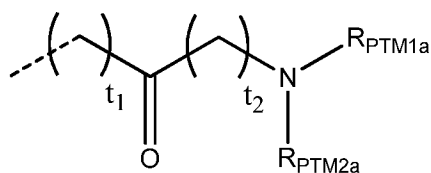
R_{PTM3} представляет собой -OH; обязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, обязательно замещенный алкокси (например, обязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом или -OCH₃); обязательно



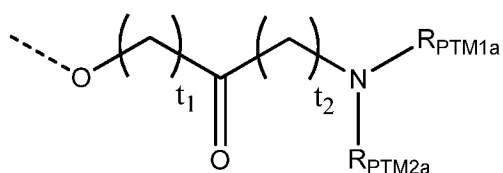
замещенный (например, обязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$ или $-CH_2CH_2COCH_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);



необязательно замещенный (например, обязательно 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); обязательно замещенный

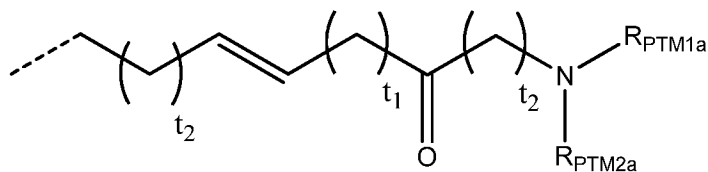


(например, обязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$ или $-CH_2CONHCH_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); обязательно замещенный



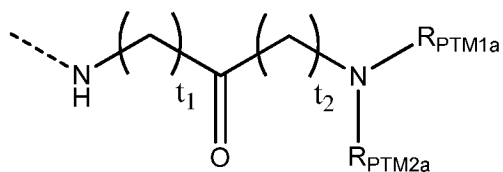
(например, необязательно замещенный линейным

или разветвленным C1-C4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCCH}_3$, 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; $-(\text{CH}_2)_u\text{CHCH}(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{CHCHCONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, 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; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный –алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом; необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{12}$ 5- или 6-членный гетероарил; гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; и их комбинация); необязательно замещенный –NH-алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом или его комбинацией, необязательно замещенный $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{12}$ 5- или 6-членный гетероарил, N-CH₂-пиразол-4-ил); необязательно замещенный алкилциклоалкил или алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{12}$ 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил); необязательно замещенный –NH-алкилциклоалкил или –NH-алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{12}$ 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил); 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, необязательно замещенный O-(CH₂)₂ 3—5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; 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 комбинации; или их комбинацию);

каждый из R_{PTM1a} и R_{PTM2a} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C1-C4алкил (например, CH₃ или CH₂CH₃), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, -OCH₂ или -CH₂CH₃), CH₂OCH₃, или R_{PTM1a} и R_{PTM2a} соединены вместе с образованием 3—10-членного кольца;

каждый t₁ независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5; и

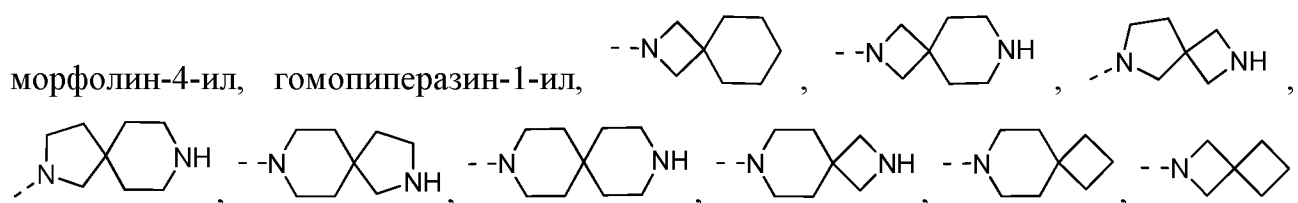
каждый t₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;


Q₁₀ отсутствует или представляет собой CH₂;

Q₁₁ представляет собой CH₂, CHR_{PTM3} или NR_{PTM4};

R_{PTM4} представляет собой линейный или разветвленный C1-C8алкил, необязательно замещенный с помощью OH;

R_{PTM2} представляет собой H, OH, CN, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный -NH₂ (например, -N(C1-C3алкил) или -NH(C1-C3алкил)), 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, азетидин-1-ил-3-ол, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или



или , каждый из которых необязательно замещен одним или более из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂), или необязательно замещенный моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероцикл (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂), или необязательно замещенное С3-С12-членное кольцо (например, необязательно замещенное отличное от арильного С3-С12-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂), где если R_{PTM2} представляет собой кольцевую структуру, то она необязательно ковалентно связана с Q₁₆ посредством С или N кольца R_{PTM2}; и

--- в РТМ указывает на точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

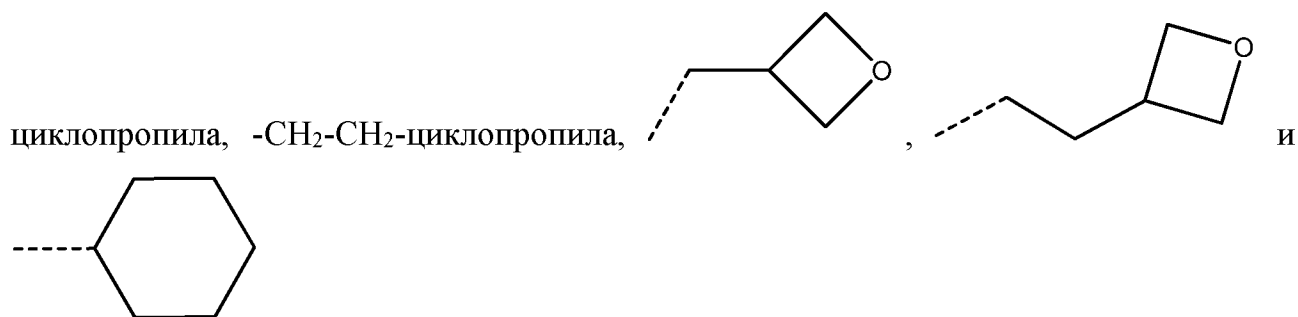
[00224] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) из R_{PTM1}, R_{PTM2}, Q₆, Q₇, Q₈, Q₉, Q₁₀, X_{PTM1}, X_{PTM2} в РТМ_I, РТМ_{II}, РТМ_{III}, РТМ_{IV} или соответствующем положении других структур РТМ, описанных в данном документе, непосредственно или опосредованно ковалентно связан с ULM или химической линкерной группой (L).

[00225] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение РТМ, описанное в данном документе (например РТМ_I, РТМ_{II}, РТМ_{III}, РТМ_{IV} и их производные), могут быть замещены одной или более группами, выбранными из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂.

[00226] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM5} или соответствующее положение любого РТМ, описанного в данном документе (например, РТМ_I, РТМ_{II}, РТМ_{III}, РТМ_{IV} и их производные), представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-С6алкил, или С1-С4алкил-NH(С1-С3алкил), или С1-С4алкил-N(С1-С3алкил)₂),

необязательно замещенный -алкиларил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-C10арил или оба), необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-C10гетероарил или оба), 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-Сбалкил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или оба), необязательно замещенный гетероциклил (например, необязательно замещенный C3-C10гетероциклил).

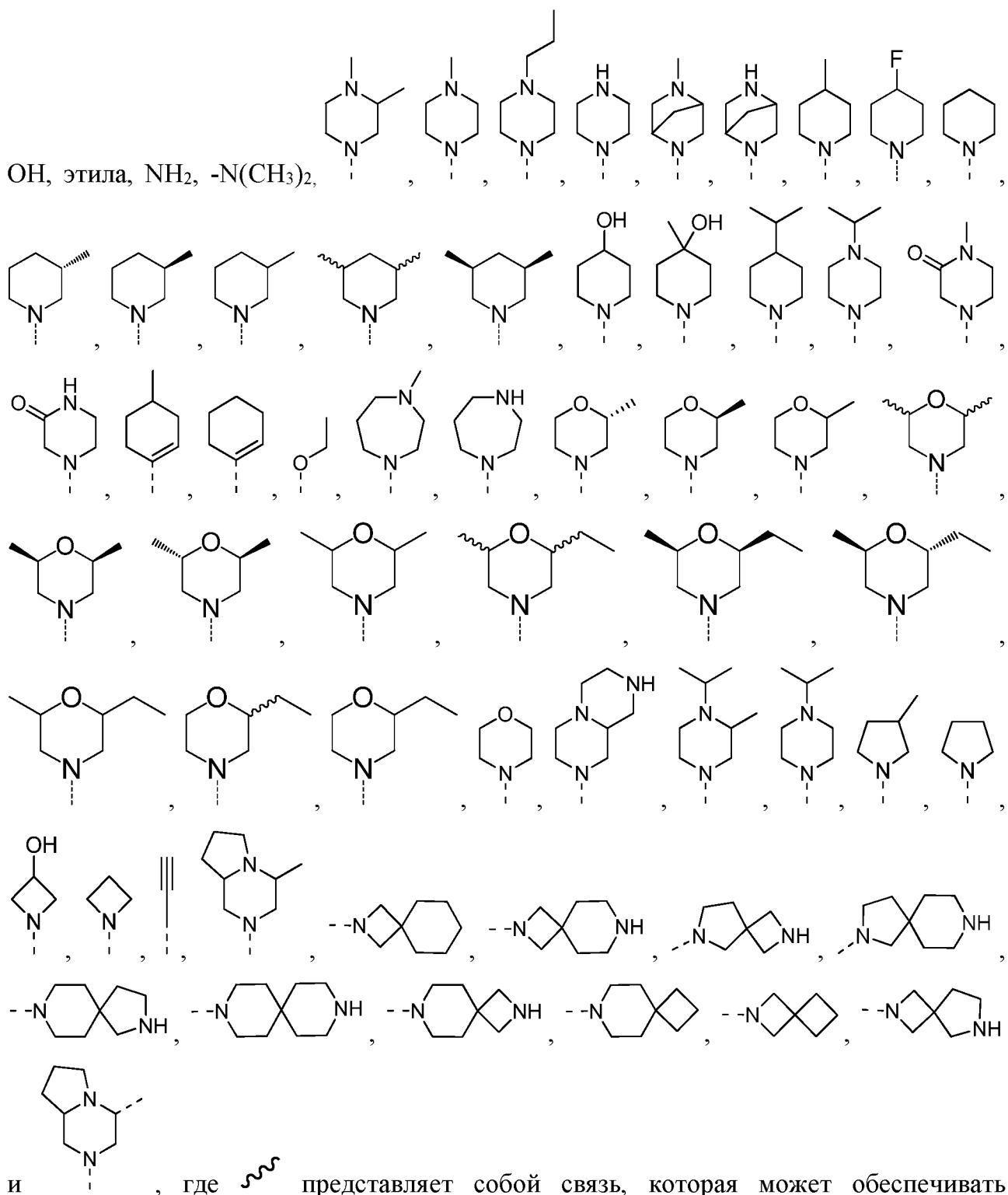
[00227] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM5} или соответствующее положение PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), выбрано из H, метила, CFH₂, CF₂H, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, пентила, гексила, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHN(CH₃)₂, -CH₂-



[00228] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X_{PTM1} или соответствующее положение любого PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), представляет собой H или F.

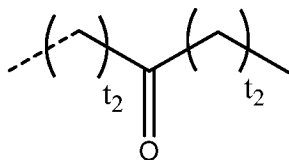
[00229] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, X_{PTM2} или соответствующее положение любого PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), представляет собой H, Cl, F или CN.

[00230] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), выбран из H,

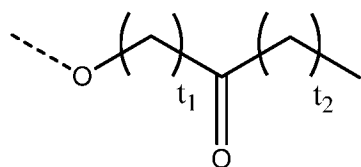


[00231] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM3} или соответствующее положение любого PTM, описанного

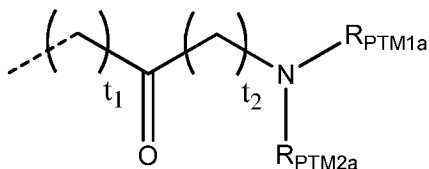
в данном документе (например, РТМІ, РТМІІ, РТМІІІ, РТМІV и их производные), представляет собой ОН; необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный алкокси (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным С1-С4алкилом или -ОСН₃); необязательно замещенный



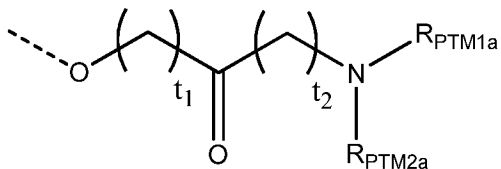
(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным С1-С4алкилом; $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно



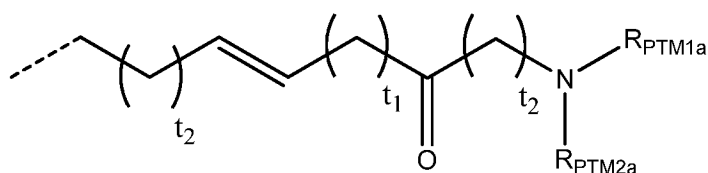
замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным С1-С4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COCH}_3$ или $-\text{OCH}_2(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, 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 С1-С4алкилом; $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONHCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный

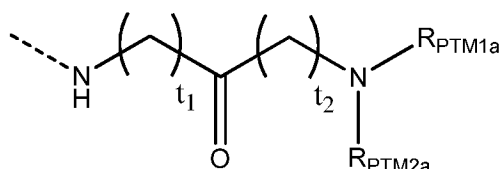


(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным С1-С4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCCH}_3$, где каждый из u , v , w и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



(например, необязательно

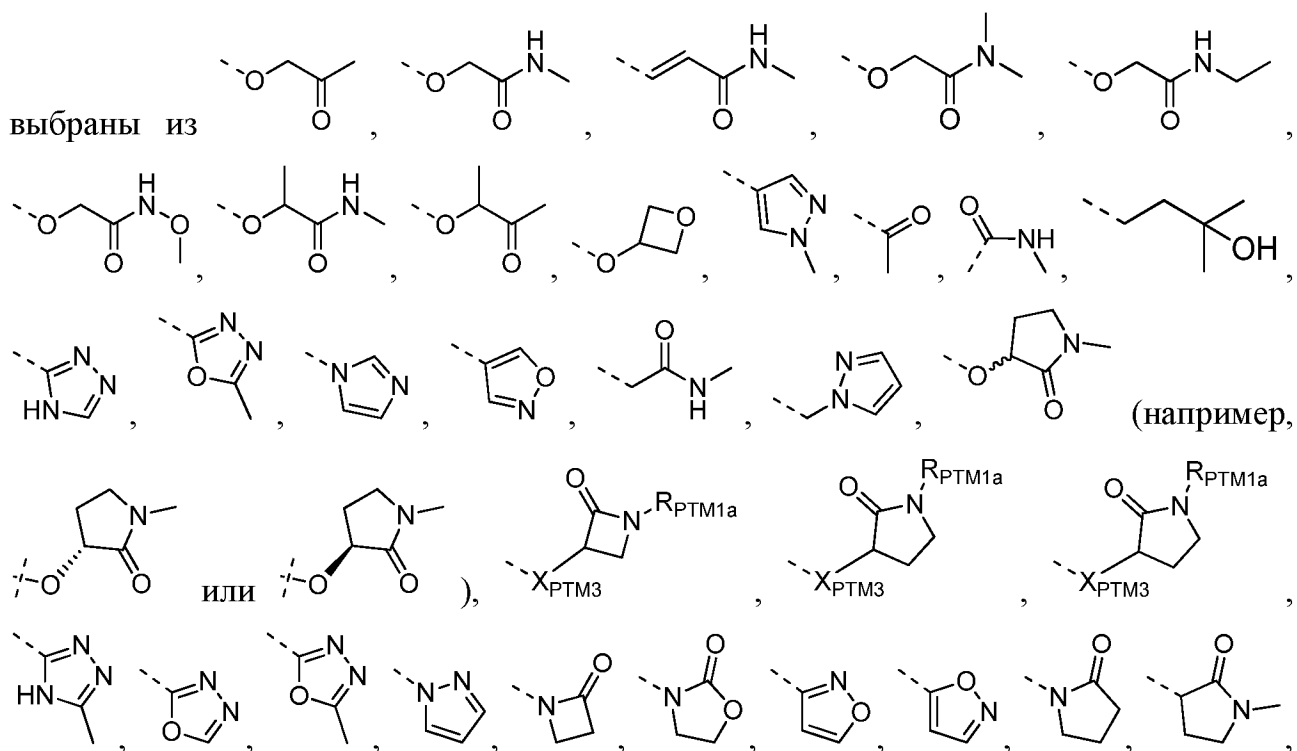
замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; -
(CH₂)_uCHCH(CH₂)_wCO(CH₂)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a} или -CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}, где каждый
из *u*, *v* и *w* независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный линейным

или разветвленным C1-C4алкилом; -NH-(CH₂)_uCO(CH₂)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a} или -NH-
CH₂CONR_{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; необязательно замещенный -(CH₂)_{l2} 5- или 6-членный гетероарил;
гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; и их
комбинация); необязательно замещенный -NH-алкилгетероарил (например,
необязательно замещенный C1-C4алкилом или его комбинацией, необязательно
замещенный -NH-(CH₂)_{l2} 5- или 6-членный гетероарил, N-CH₂-пиразол-4-ил);
необязательно замещенный алкилциклоалкил или алкилгетероциклоалкил (например,
необязательно замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный -(CH₂)_{l2} 3—6-
членный циклоалкил или гетероциклоалкил); необязательно замещенный –NH-
алкилциклоалкил или –NH-алкилгетероциклоалкил (например, необязательно
замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный -NH-(CH₂)_{l2} 3—6-членный
циклоалкил или гетероциклоалкил); 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, необязательно
замещенный O-(CH₂)_{l2} 3—5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;
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);

[00232] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM3} или соответствующее положение PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные),



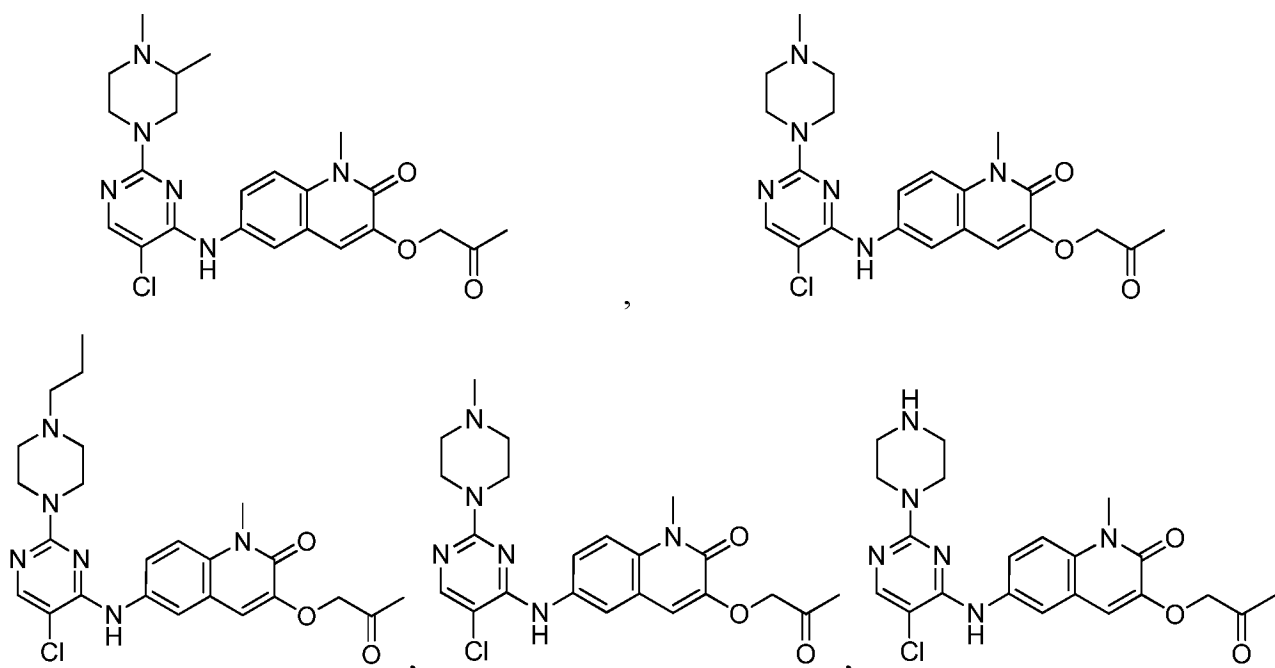
где представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность; и X_{PTM3} выбран из CH_2 , O и S.

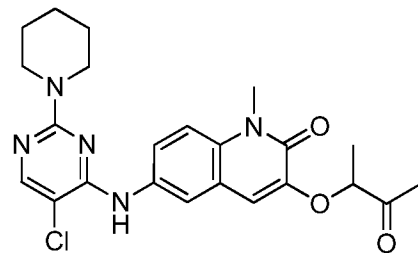
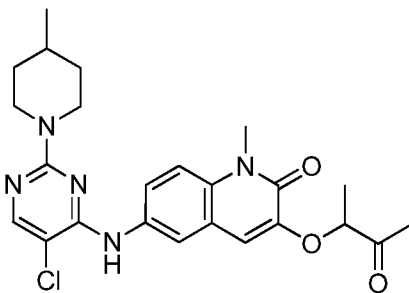
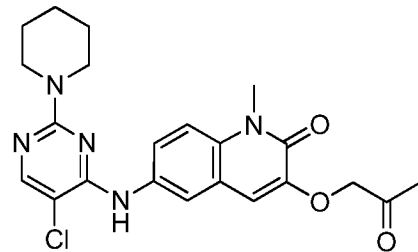
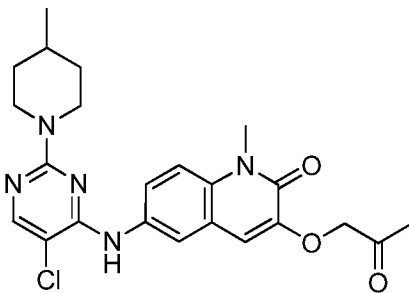
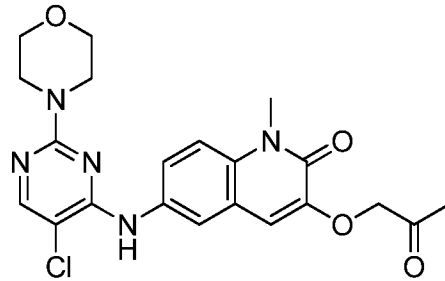
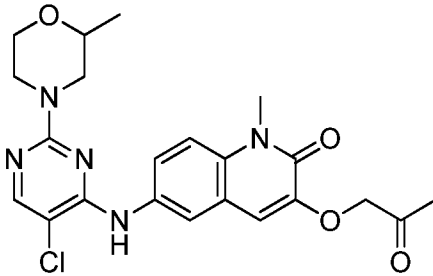
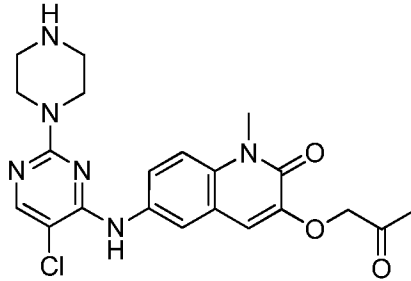
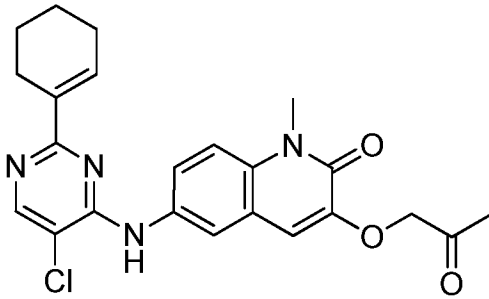
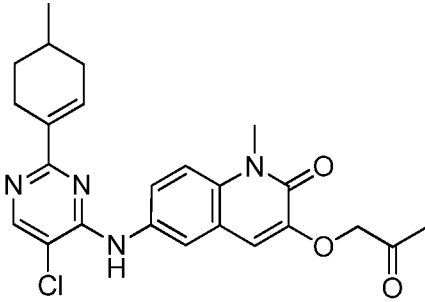
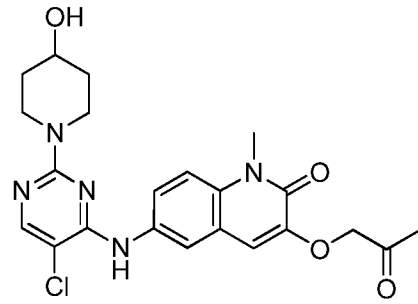
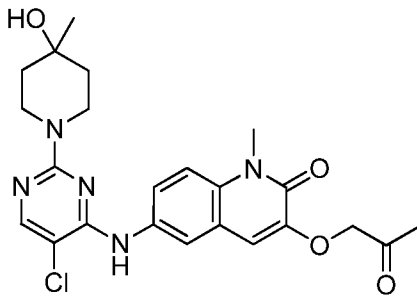
[00233] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM4} или соответствующее положение любого PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), представляет собой линейный или разветвленный C1-C8алкил, необязательно замещенный OH.

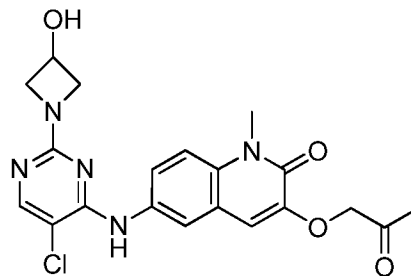
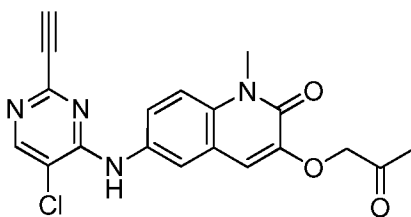
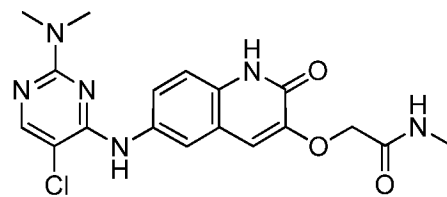
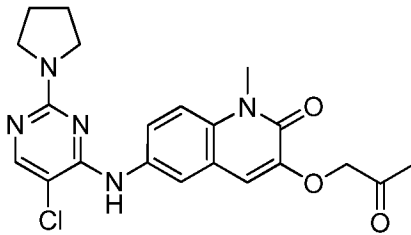
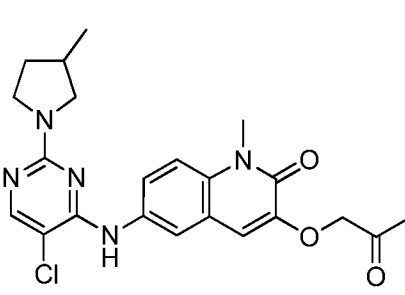
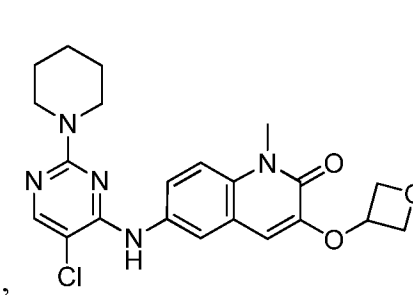
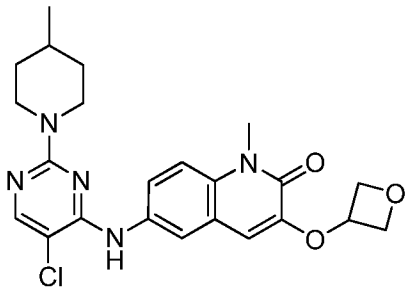
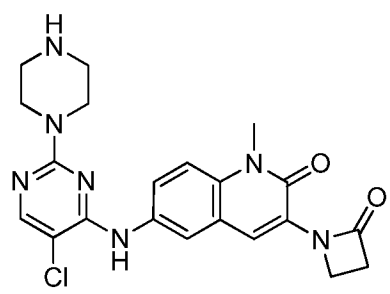
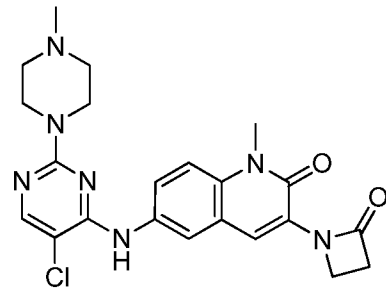
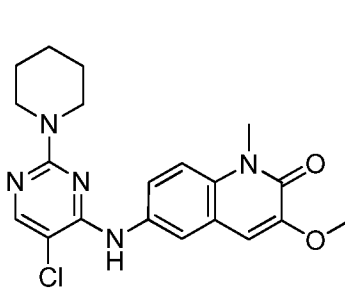
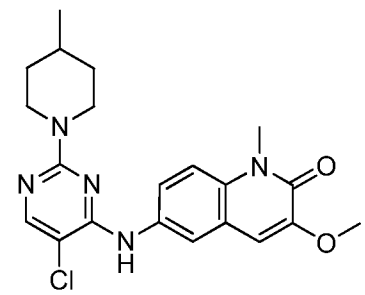
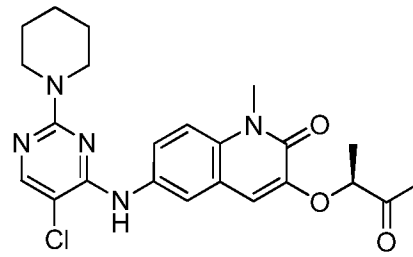
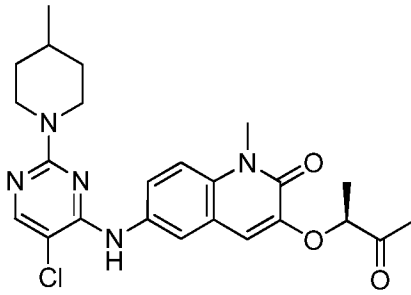
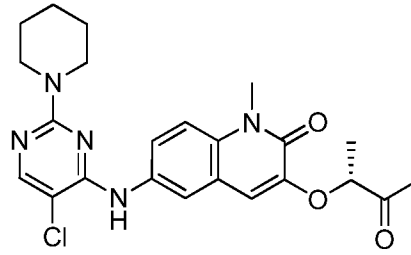
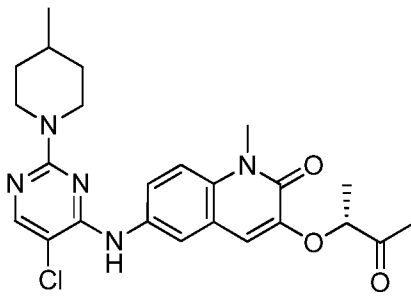
[00234] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, R_{PTM2} или соответствующее положение любого PTM, описанного в данном документе (например, PTMI, PTMII, PTMIII, PTMIV и их производные), представляет собой H, OH, CN, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный -NH₂ (например, -N(C1-C3алкил), или -NH(C1-C3алкил), или -N(CH₃)₂), необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный C1-C4алкинил, необязательно замещенный C1-C4алкин, необязательно замещенный

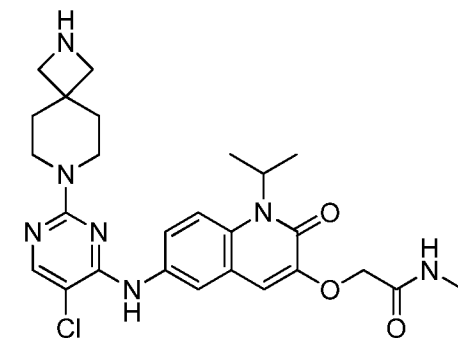
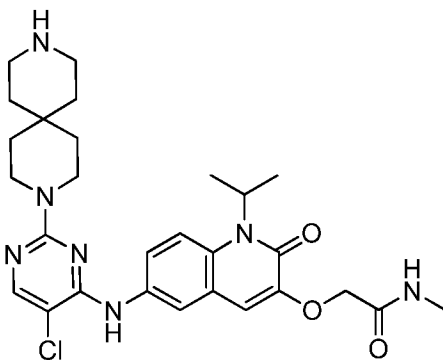
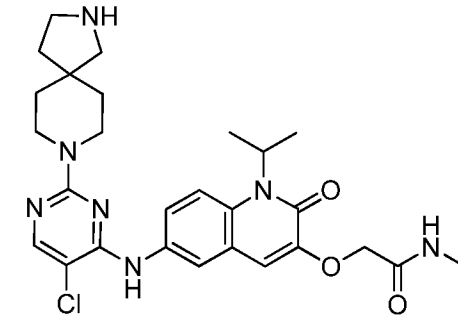
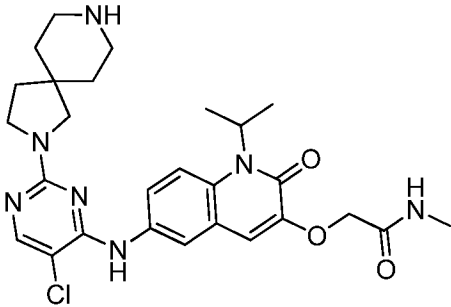
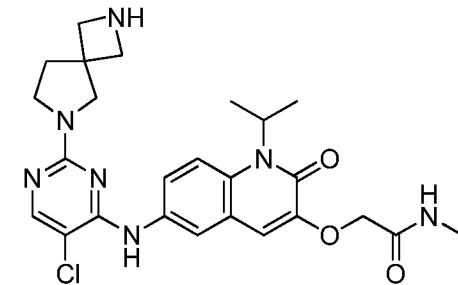
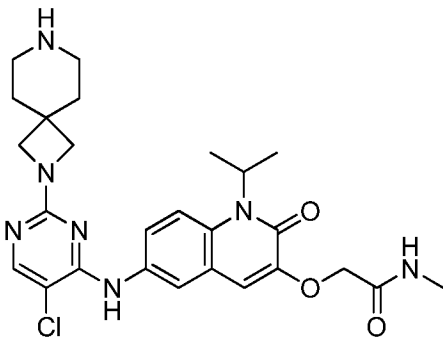
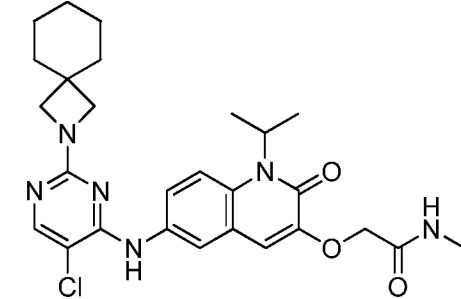
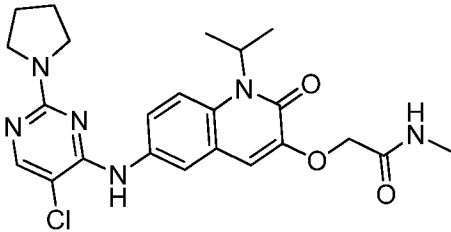
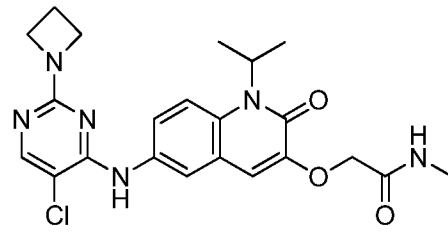
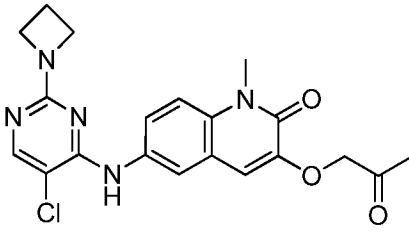
моноциклический или бициклический С3-С12гетероцикл (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический С3-С12гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический С3-С12гетероциклоалкил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, или морфолин-4-ил, или гомопиперазин-1-ил, каждый из которых необязательно замещен одним или более из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂), или необязательно замещенный моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероцикл (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический -О-С₃₋₁₂гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним ОН, линейным или разветвленным С1-С5алкилом или NH₂), или необязательно замещенное С3-С12-членное кольцо (например, необязательно замещенное отличное от арильного С3-С12-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более из ОН, линейного или разветвленного С1-С5алкила или NH₂), где если R_{TM2} представляет собой кольцевую структуру, то она необязательно ковалентно связана с Q₁₆ посредством С или N кольца R_{TM2}.

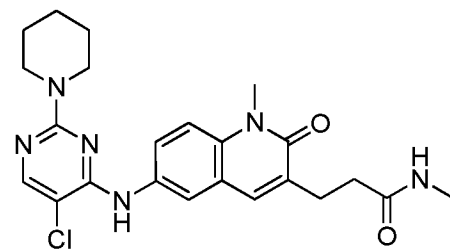
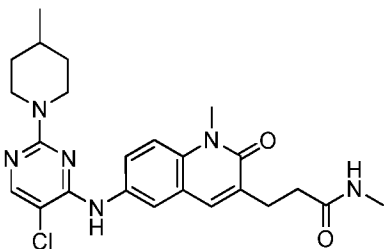
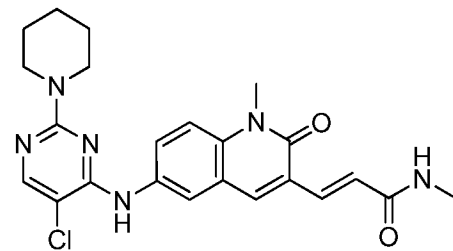
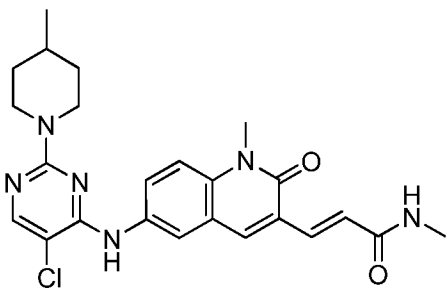
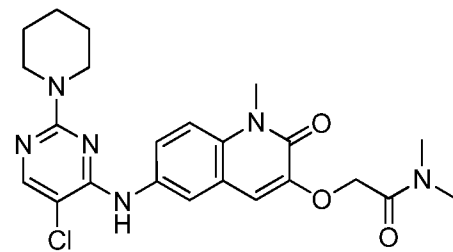
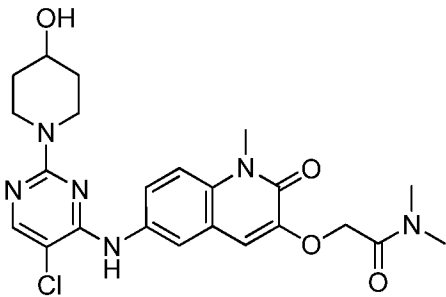
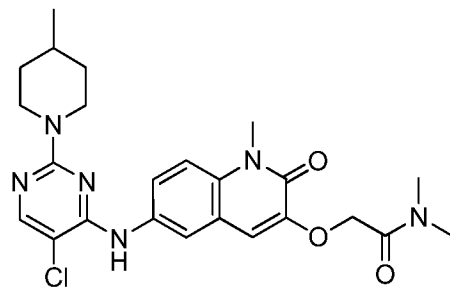
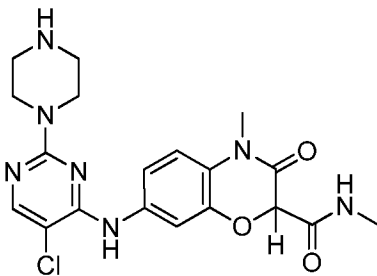
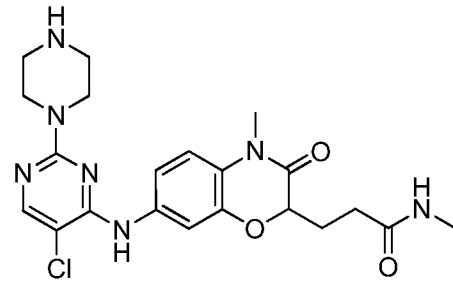
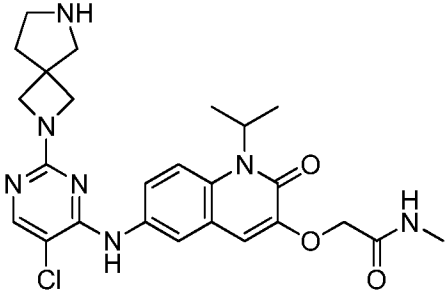
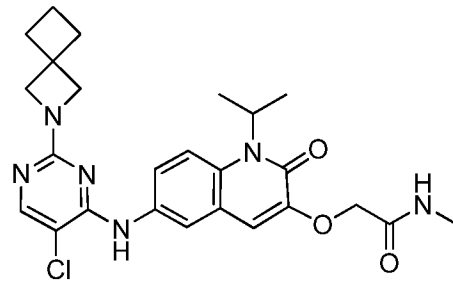
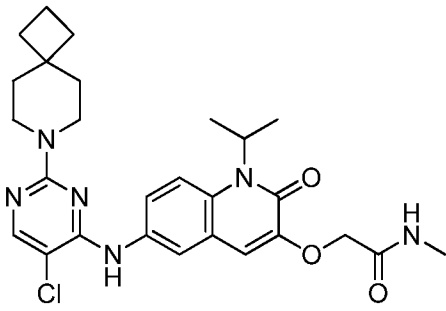
[00235] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ представлен химической структурой, выбранной из:

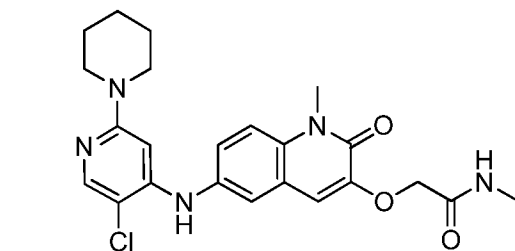
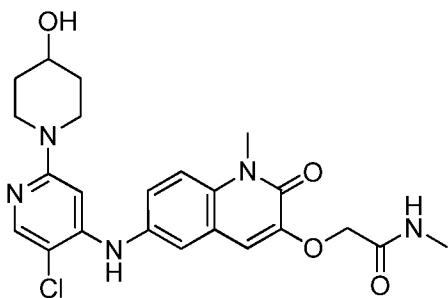
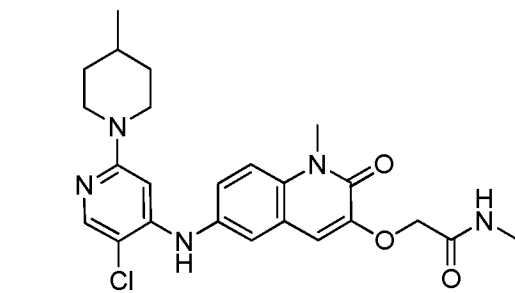
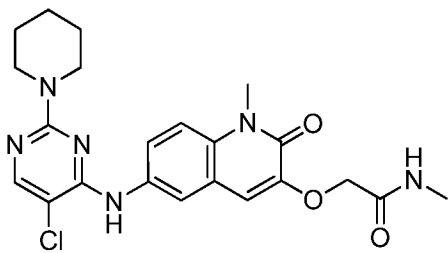
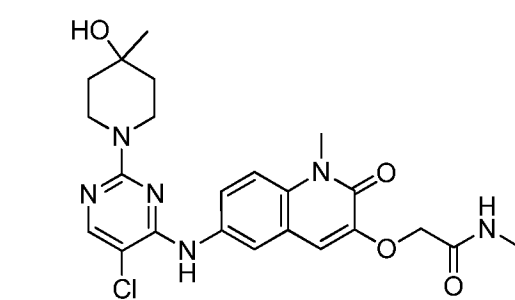
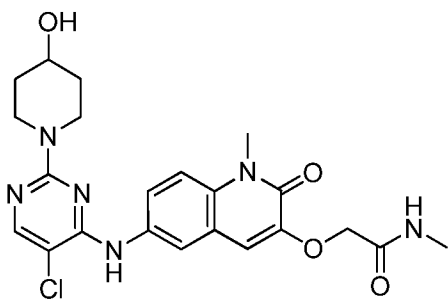
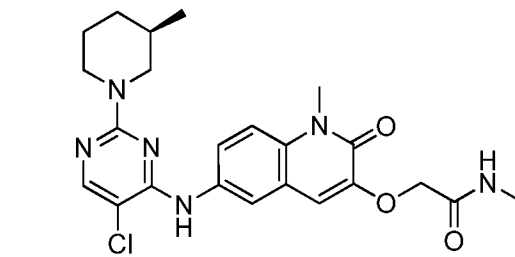
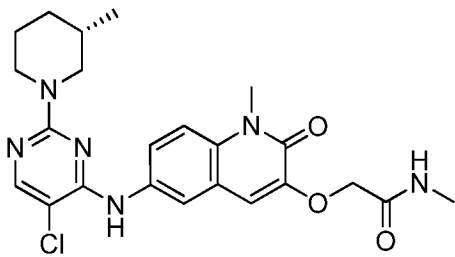
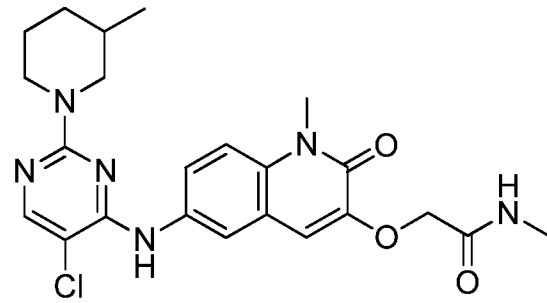
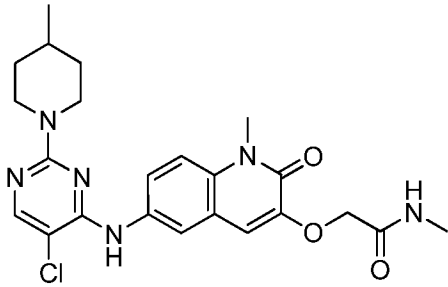
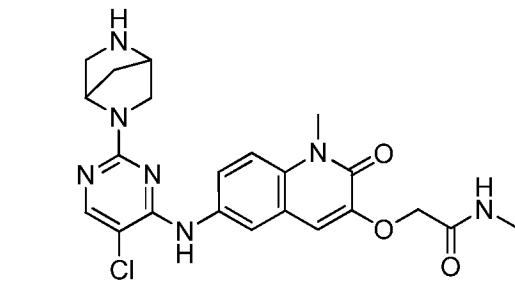
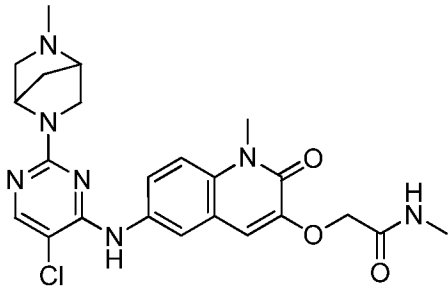


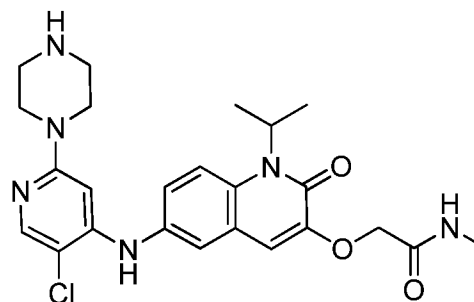
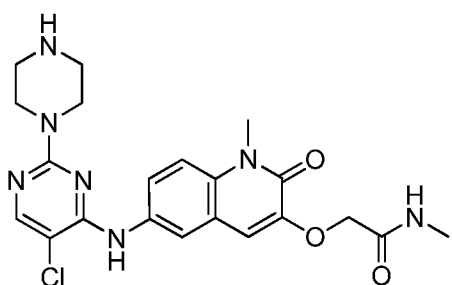
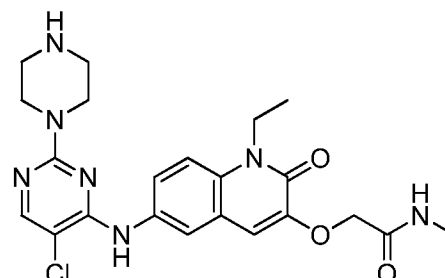
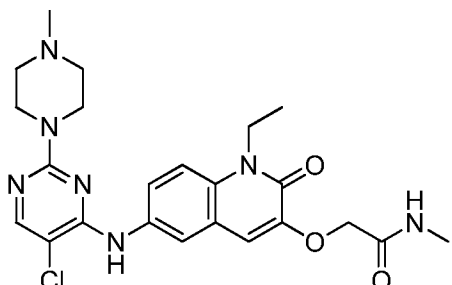
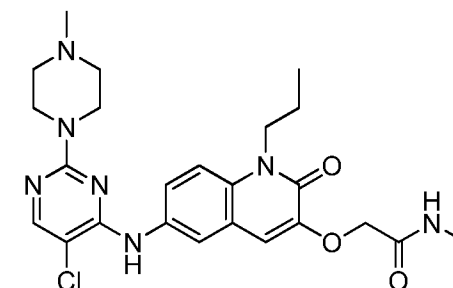
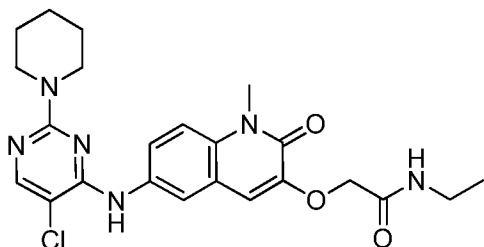
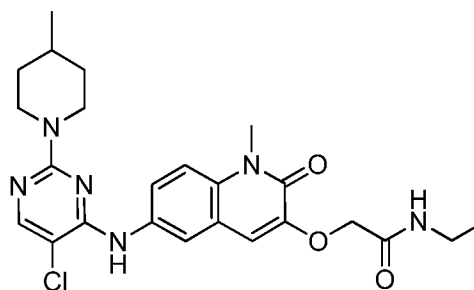
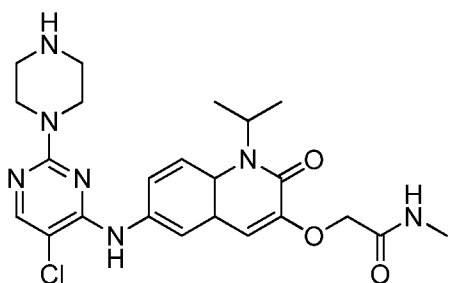
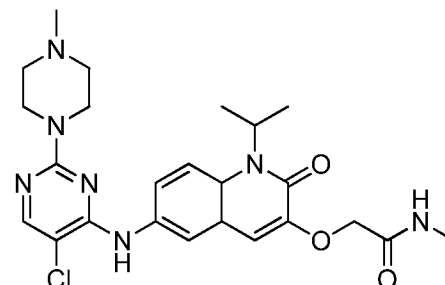
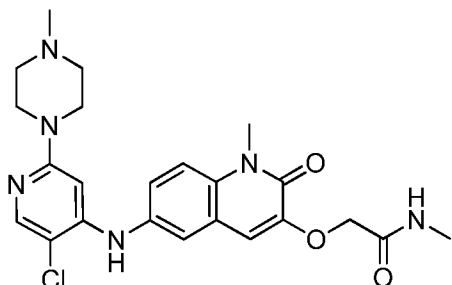
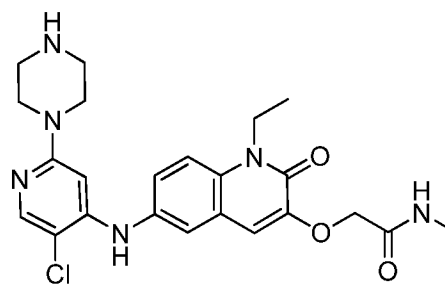
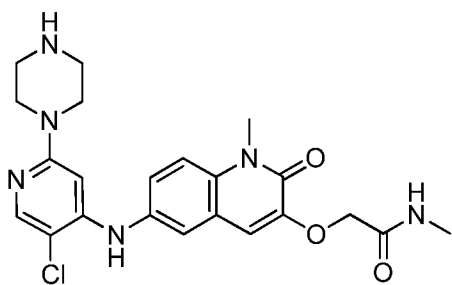


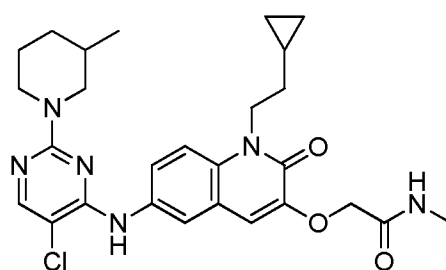
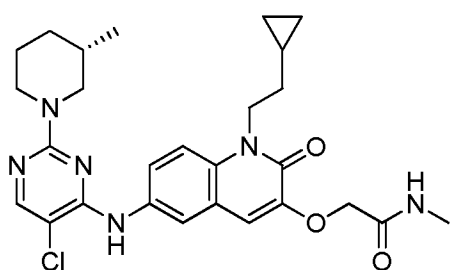
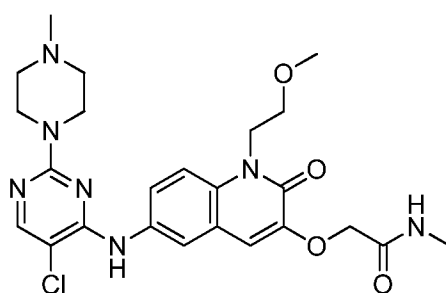
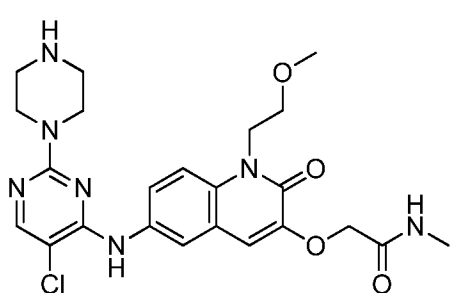
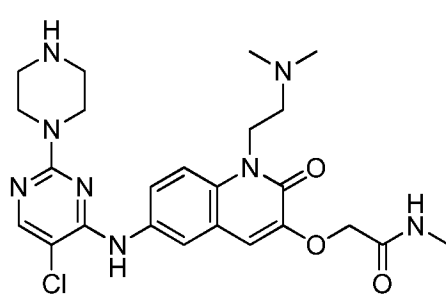
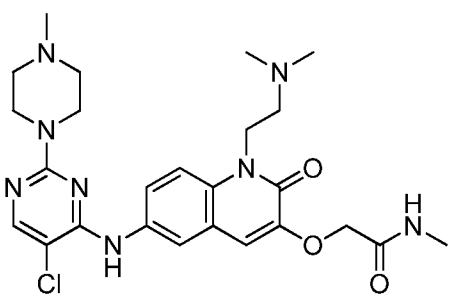
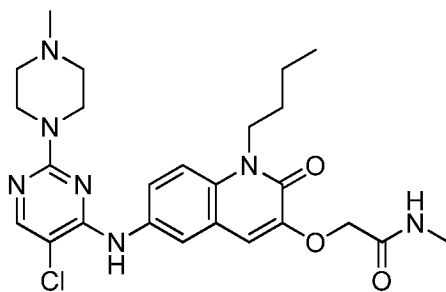
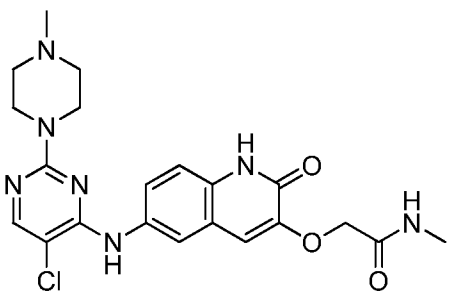
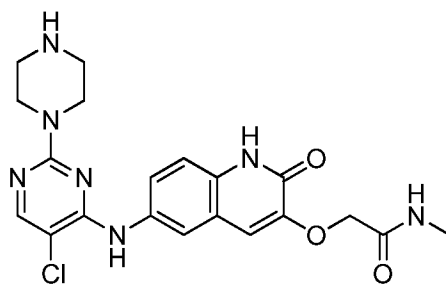
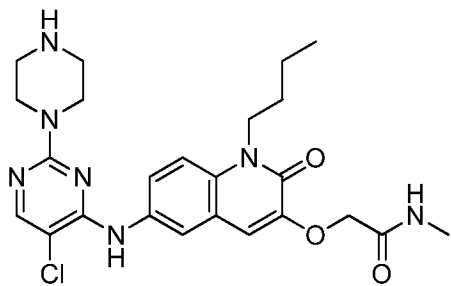
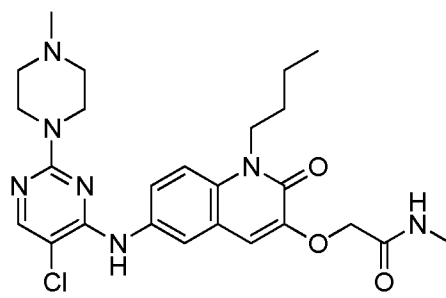
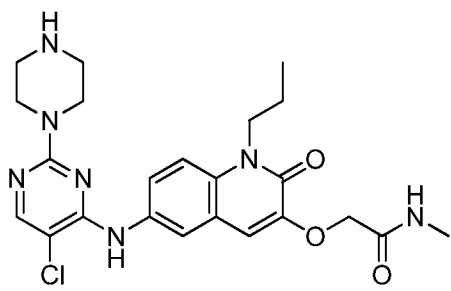


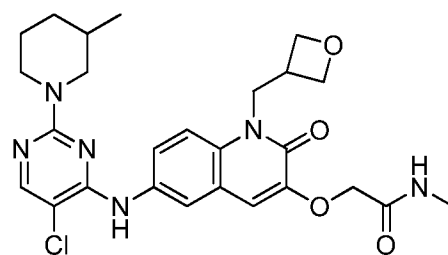
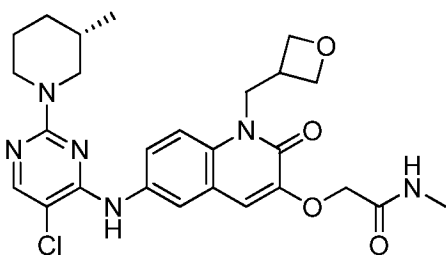
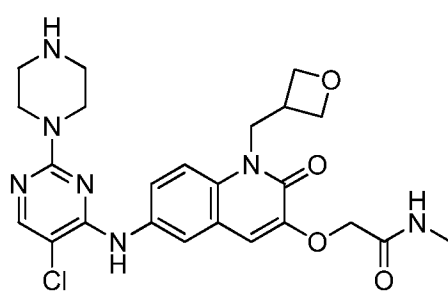
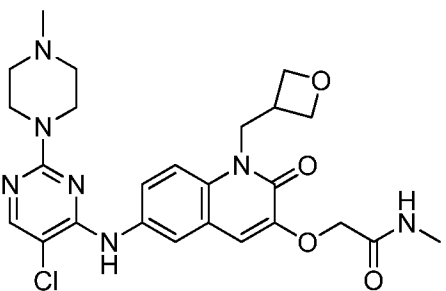
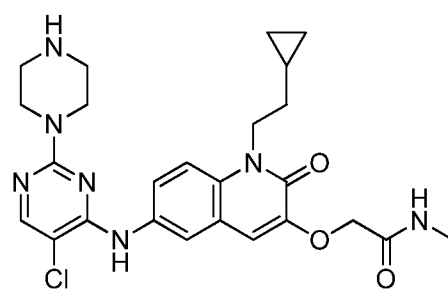
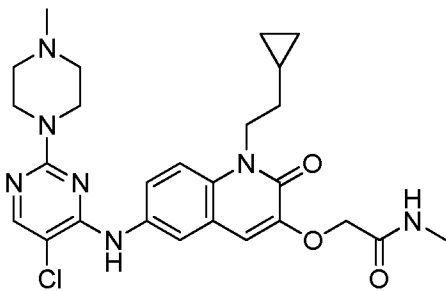
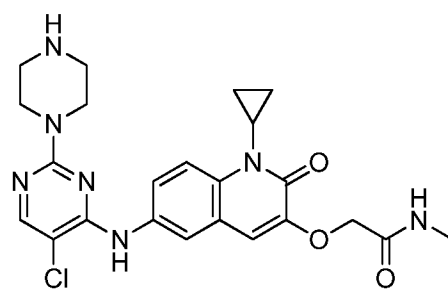
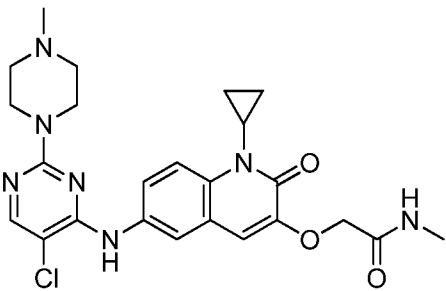
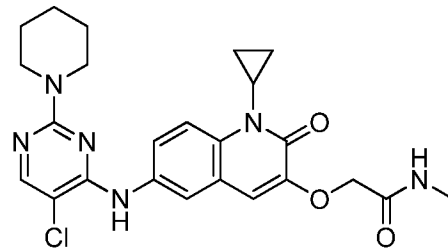
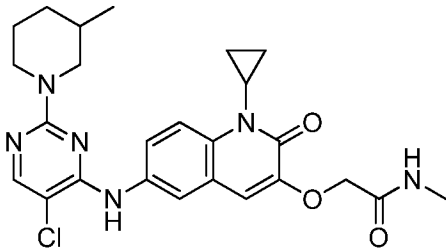
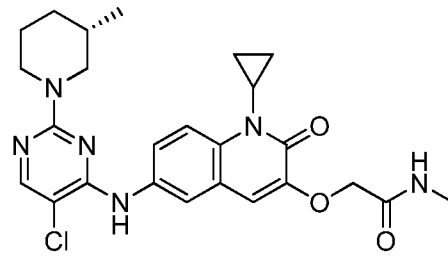
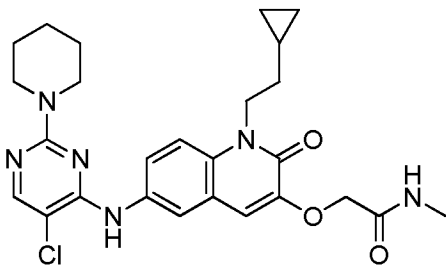


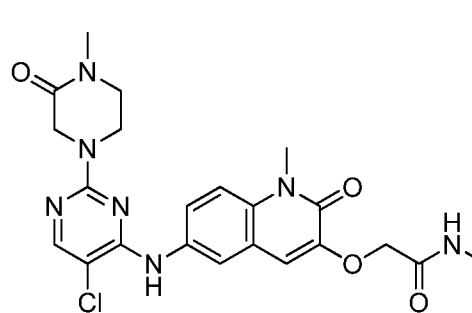
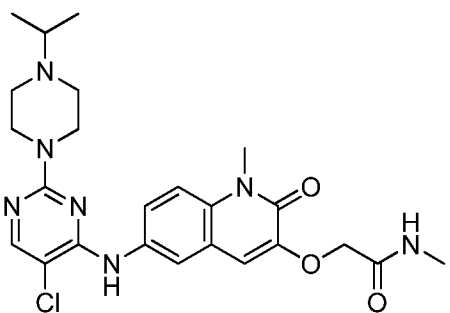
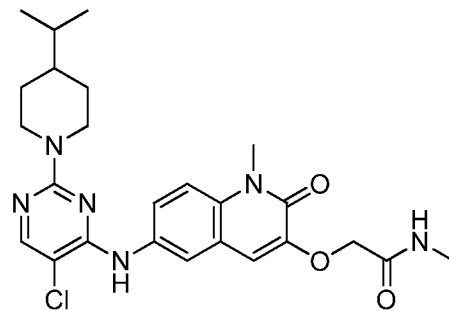
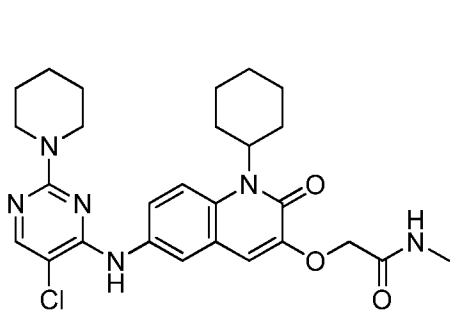
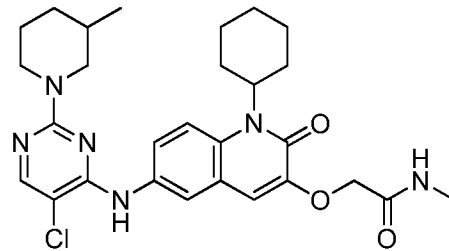
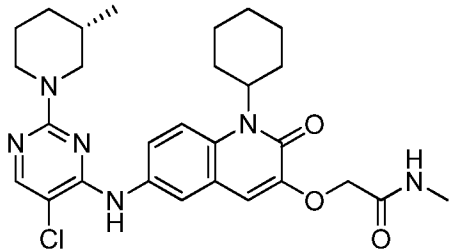
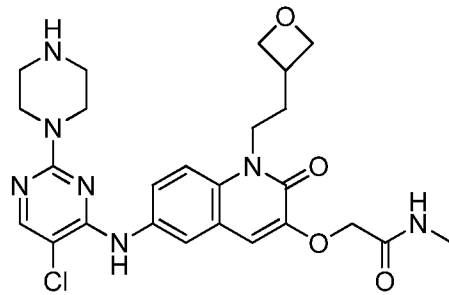
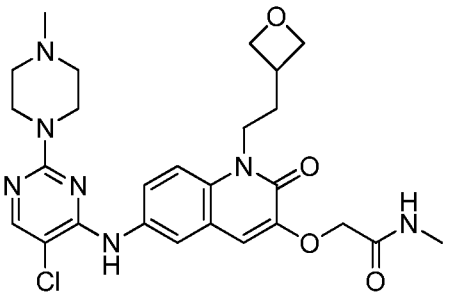
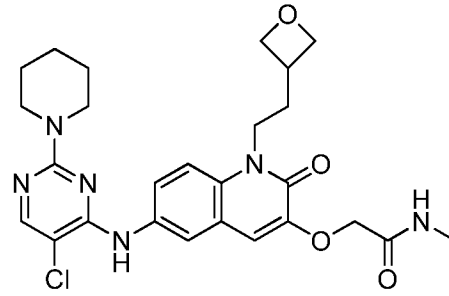
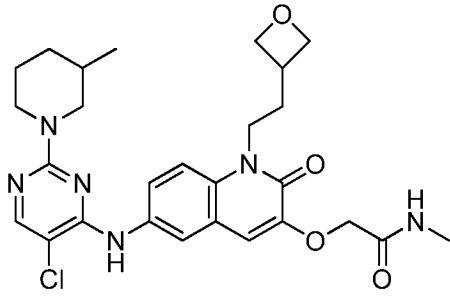
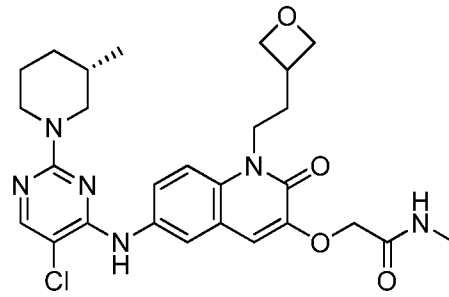
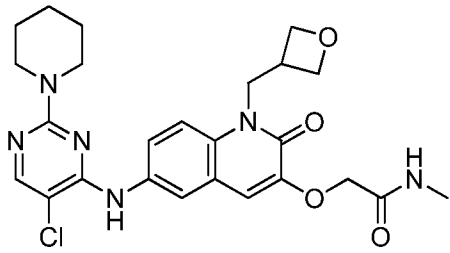


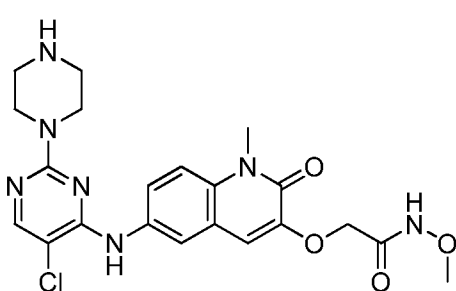
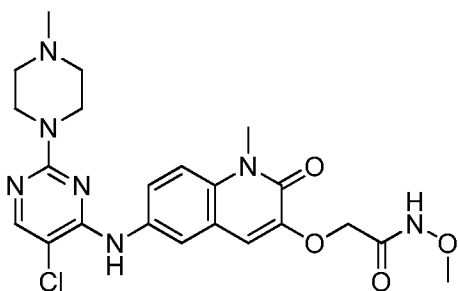
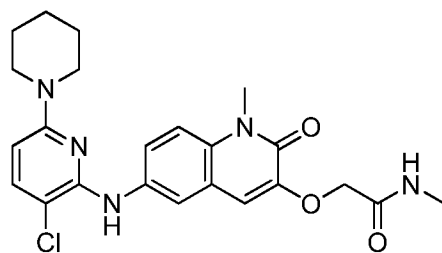
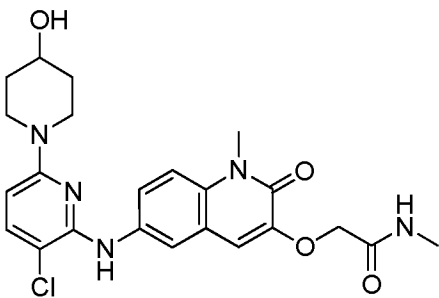
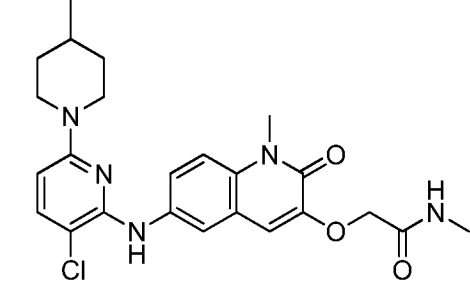
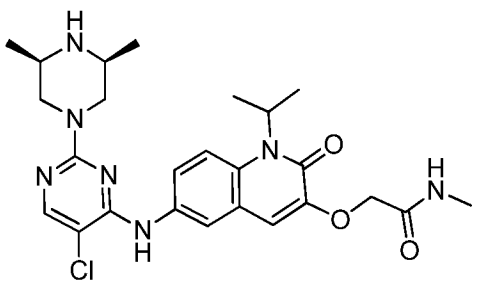
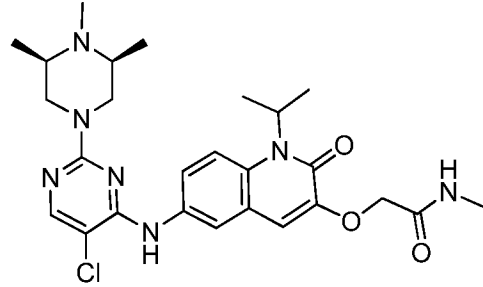
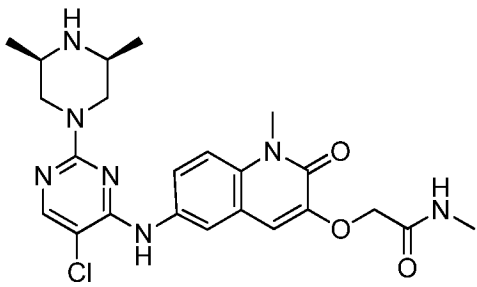
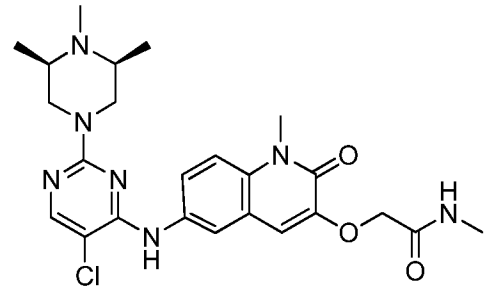
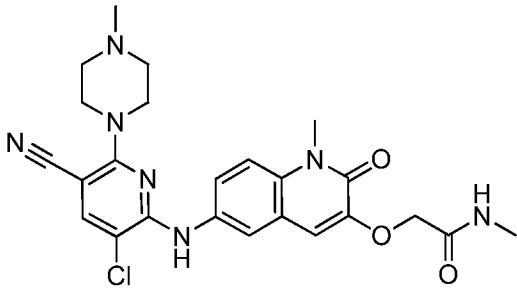
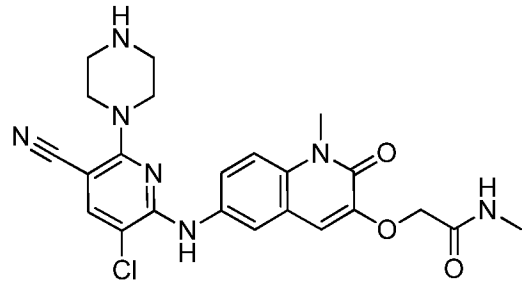
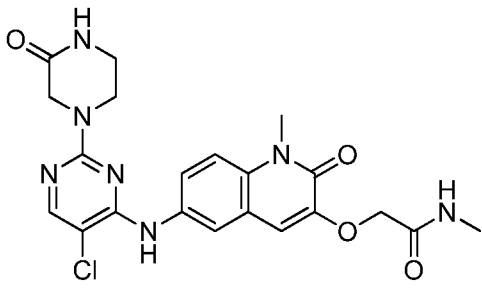


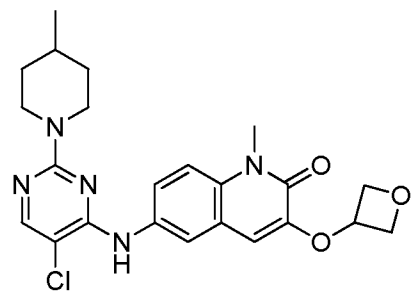
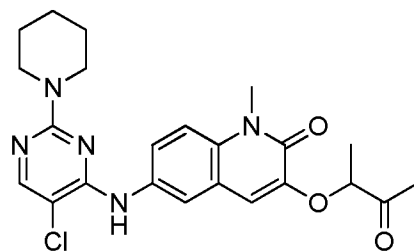
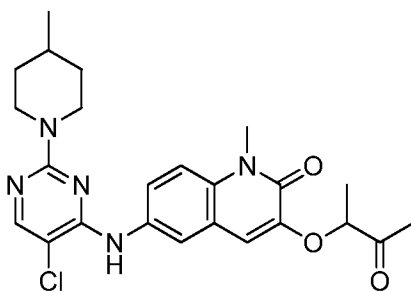
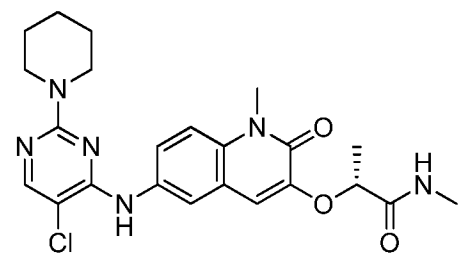
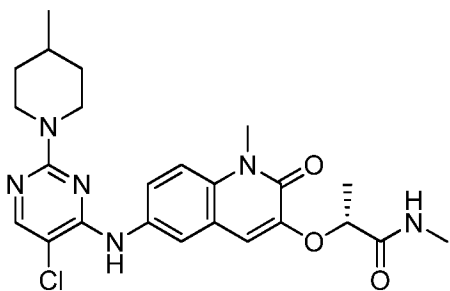
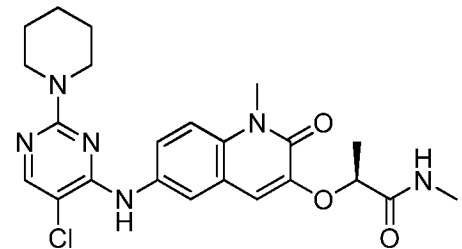
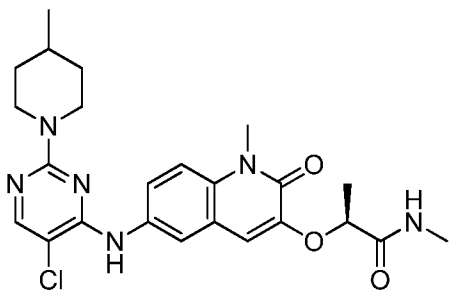
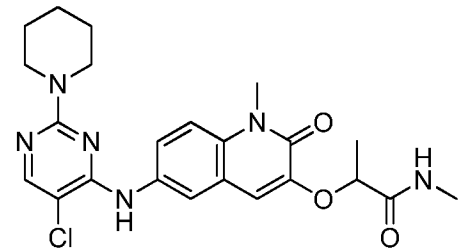
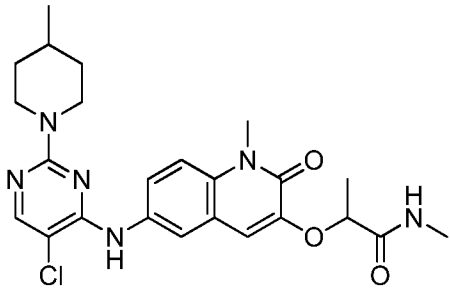
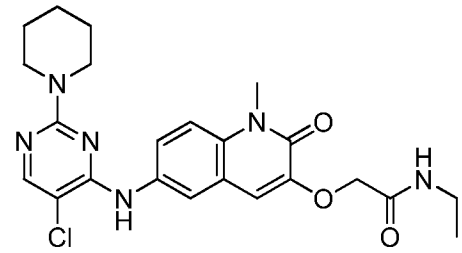
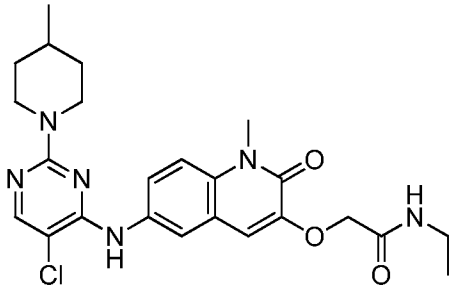
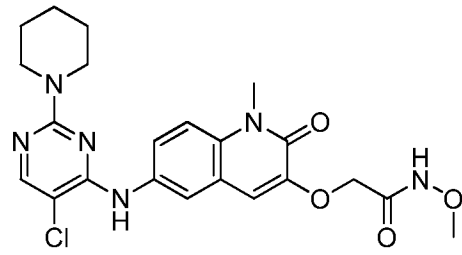
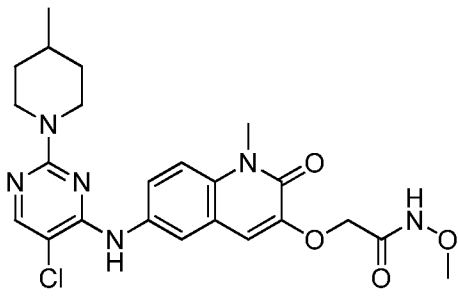


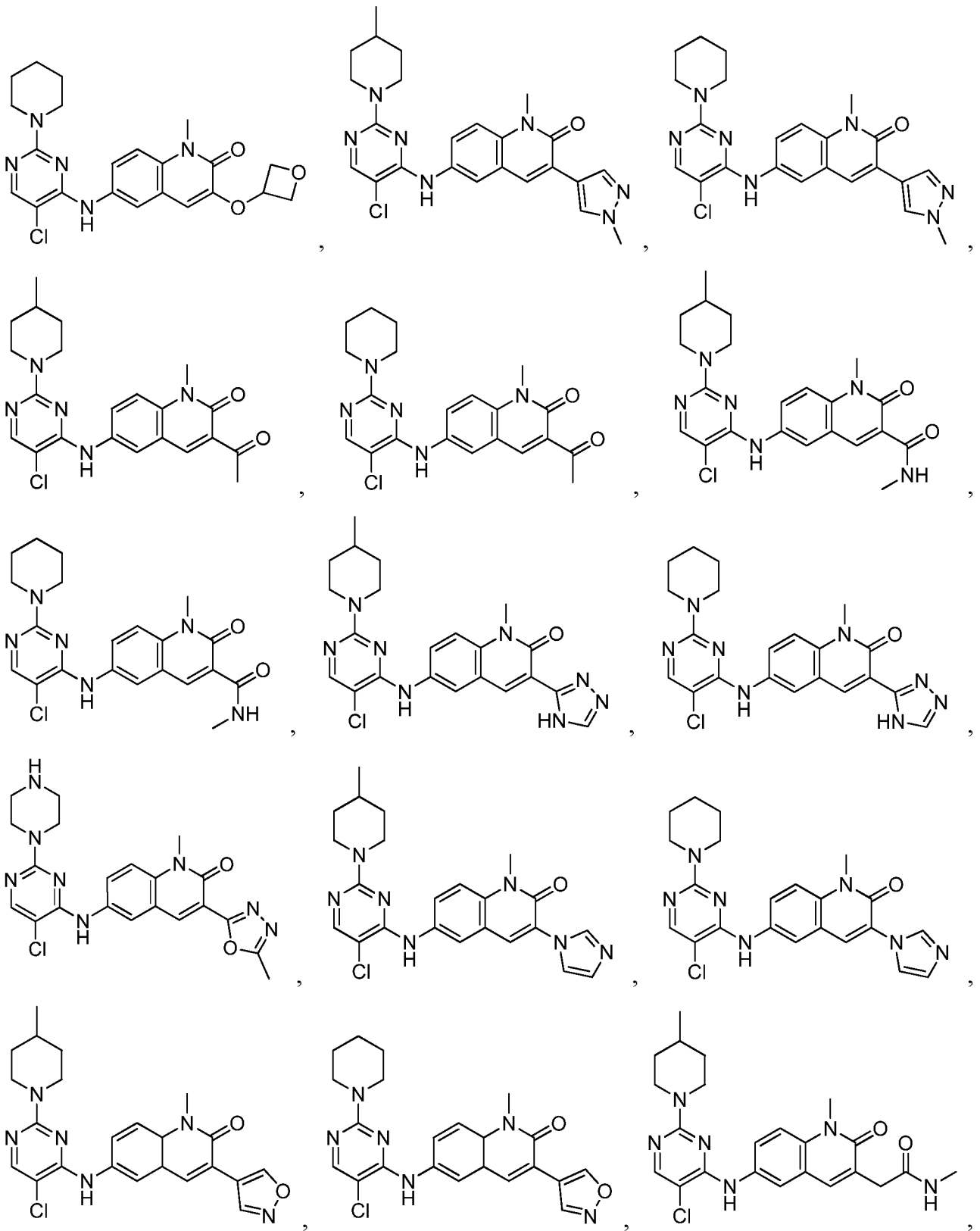


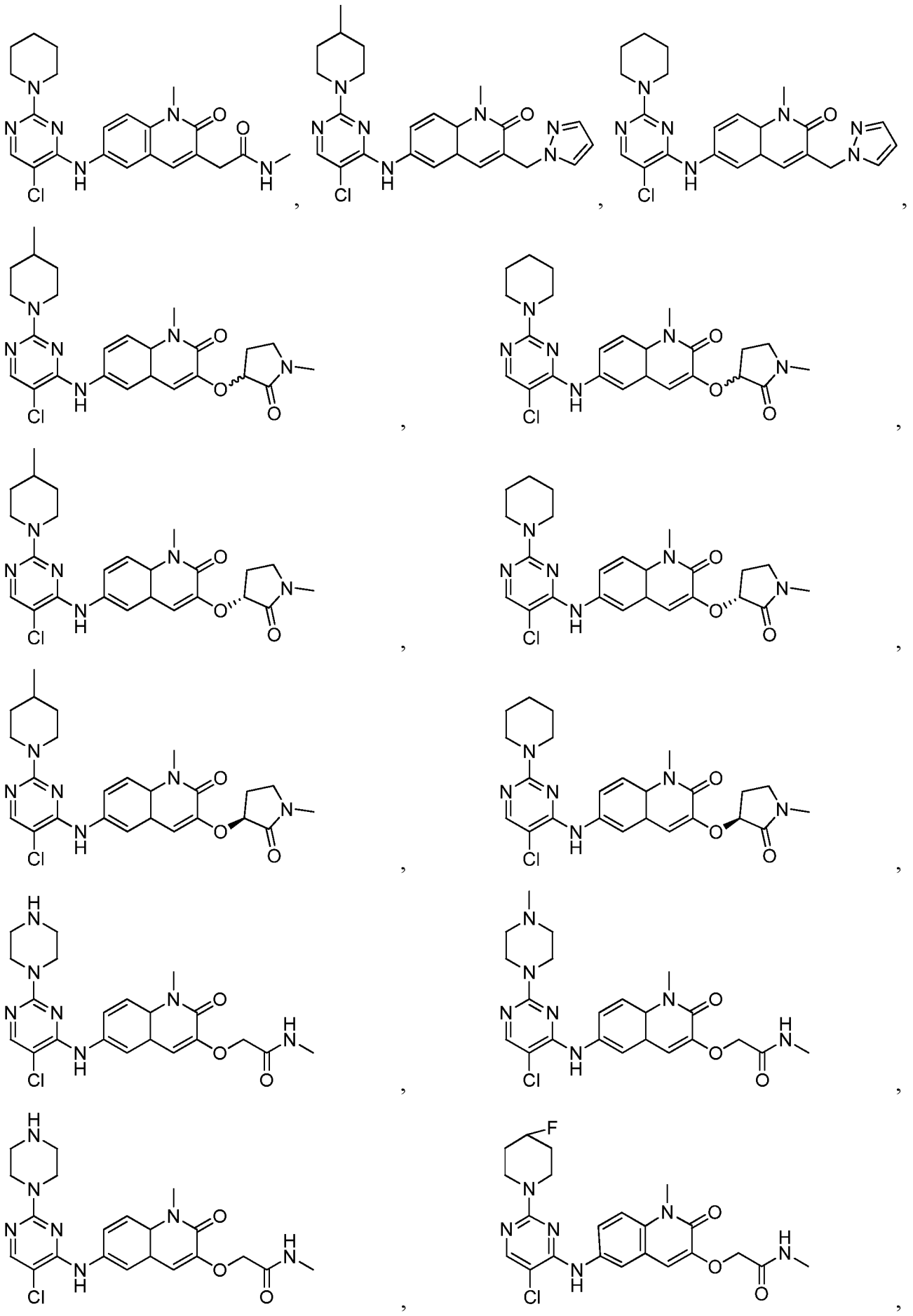


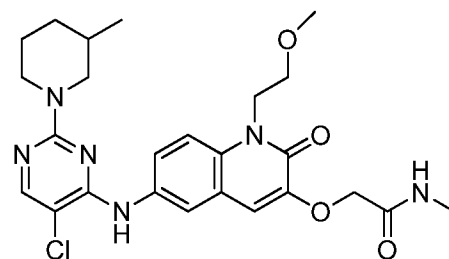
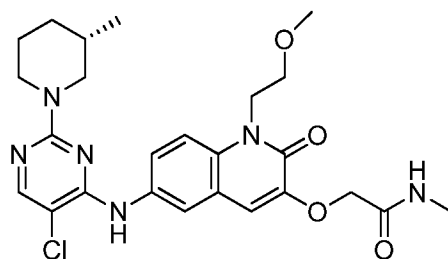
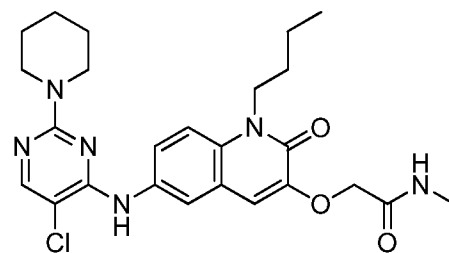
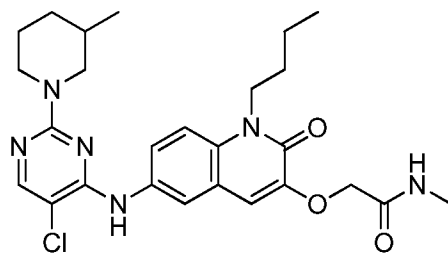
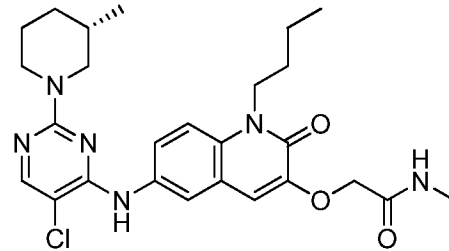
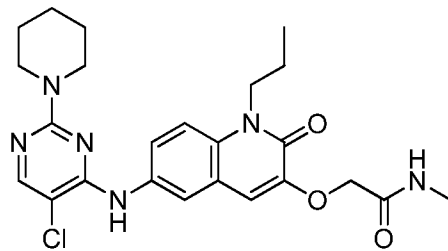
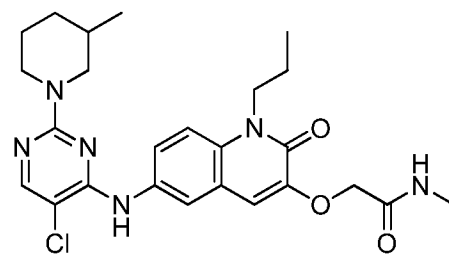
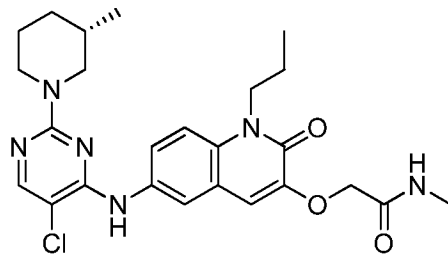
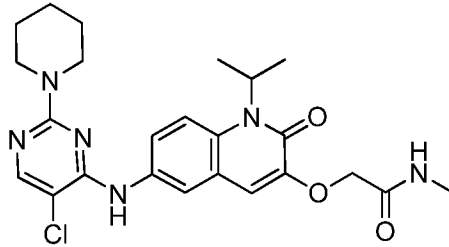
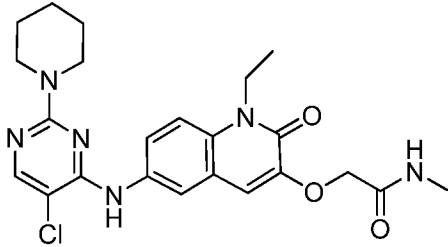
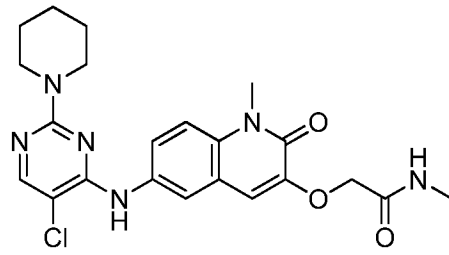
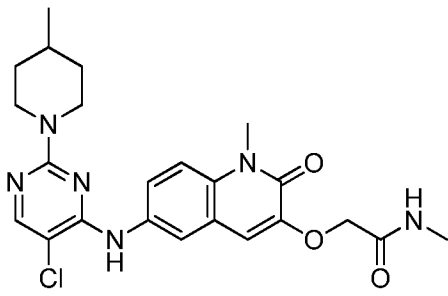


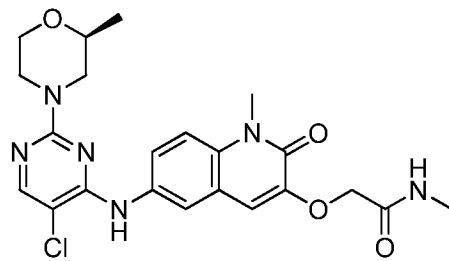
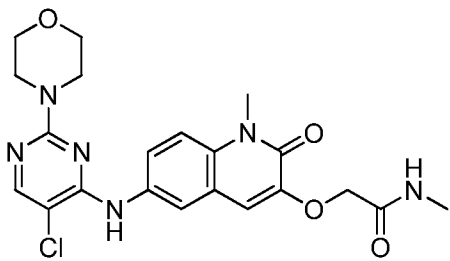
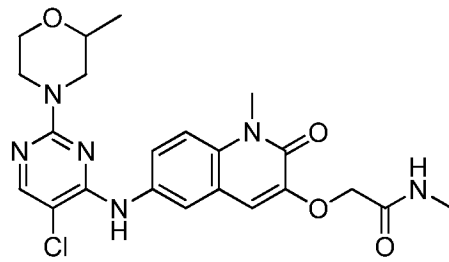
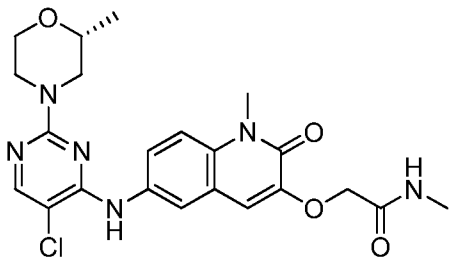
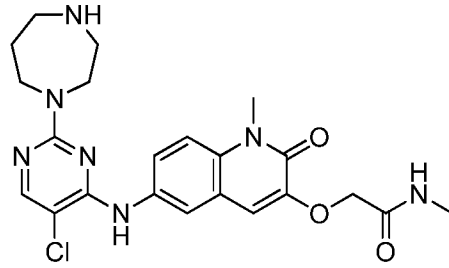
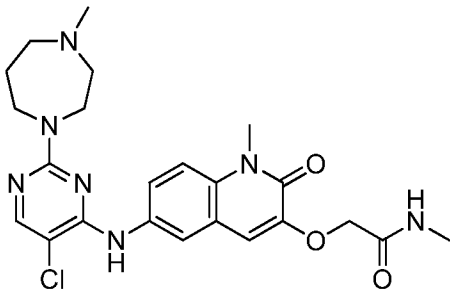
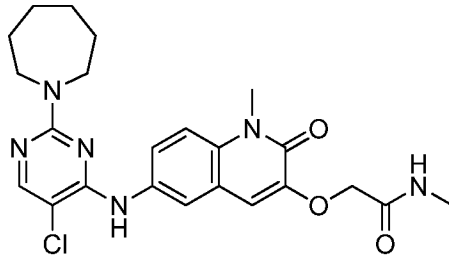
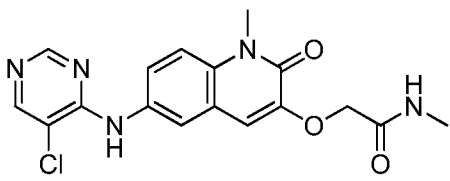
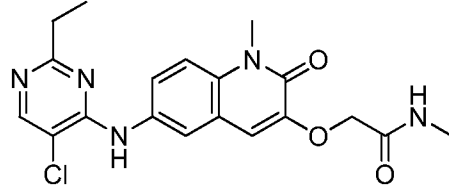
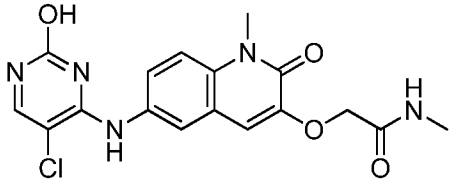
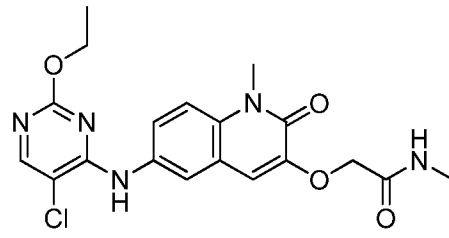
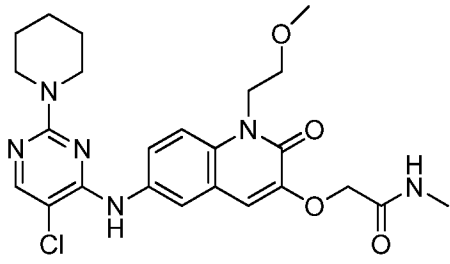


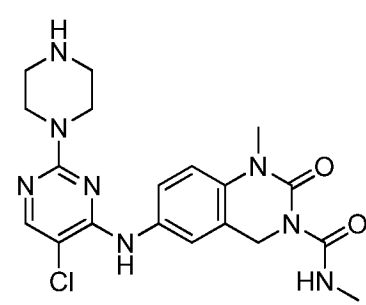
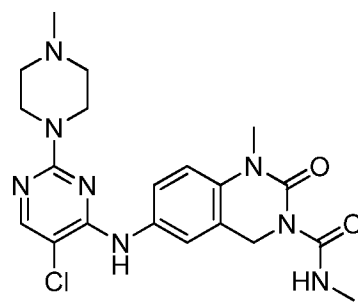
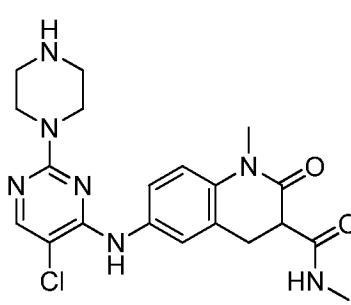
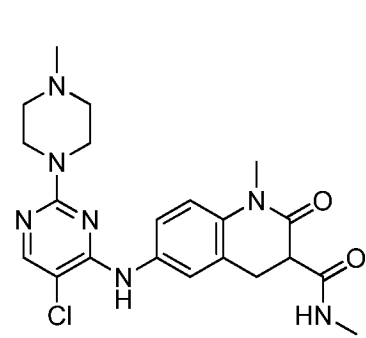
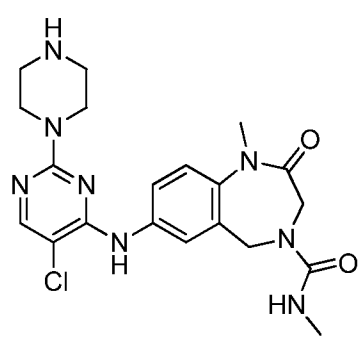
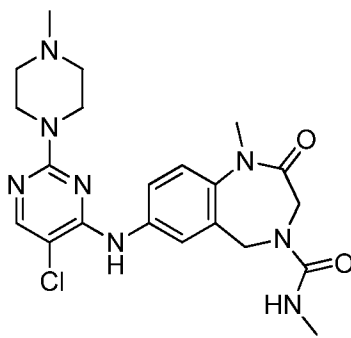
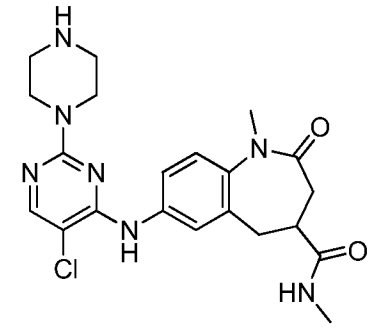
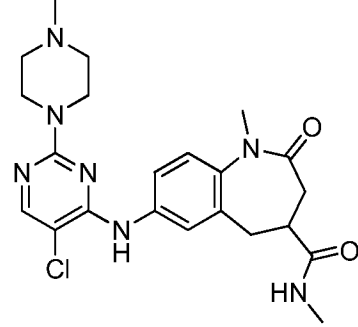
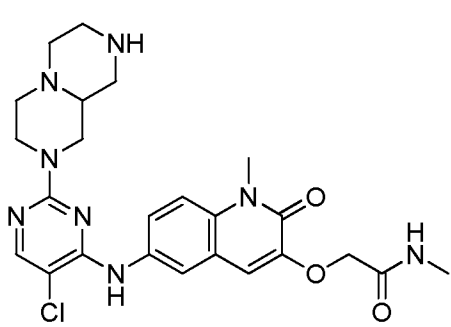
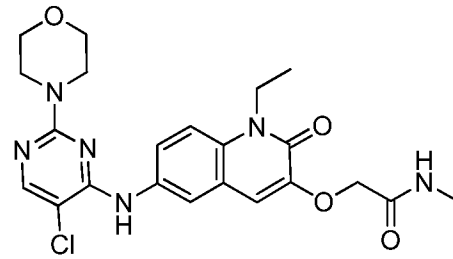
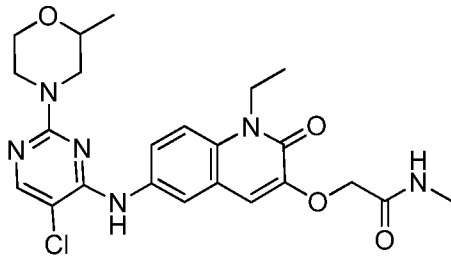
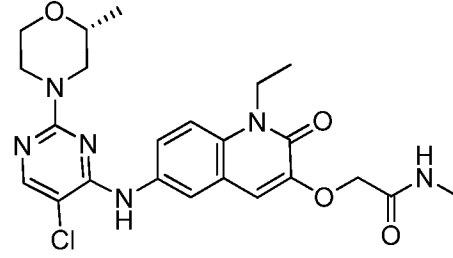
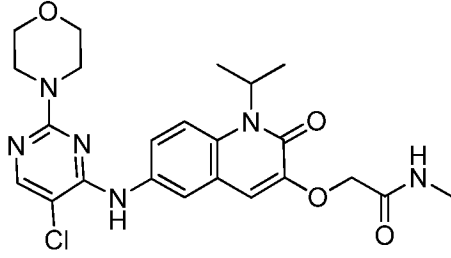
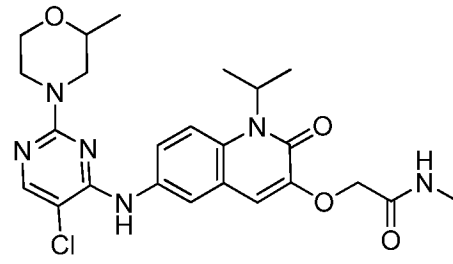
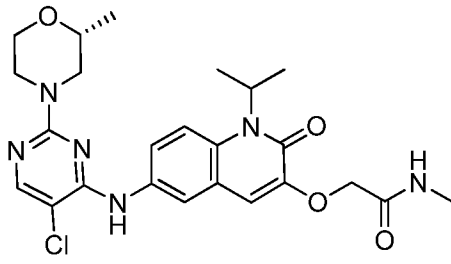


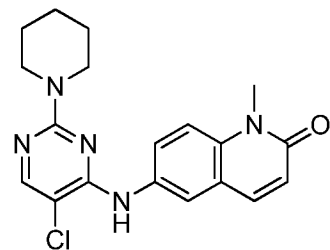
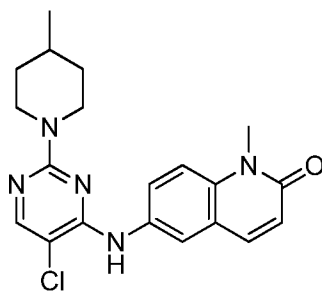
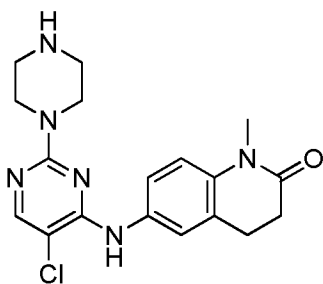
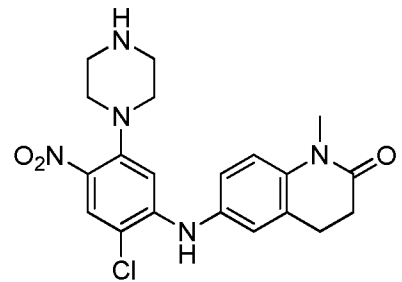
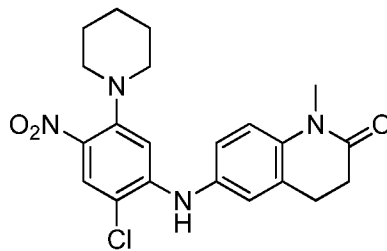
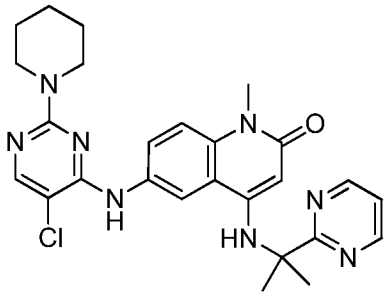
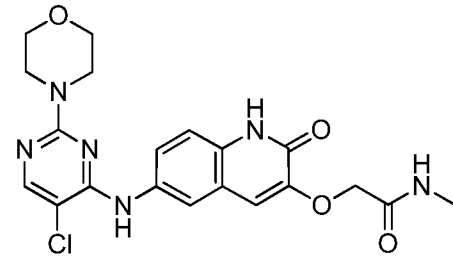
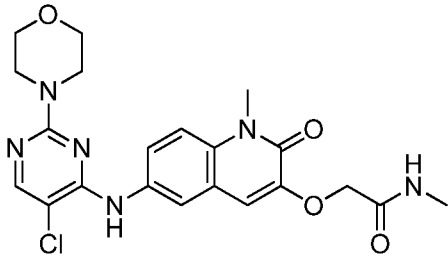
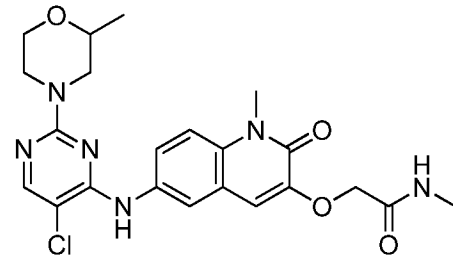
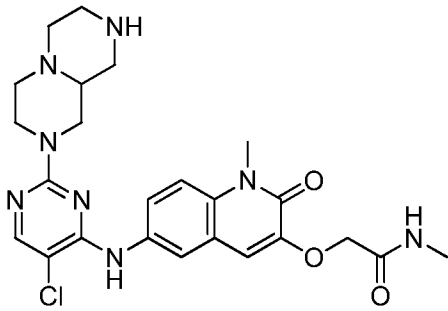
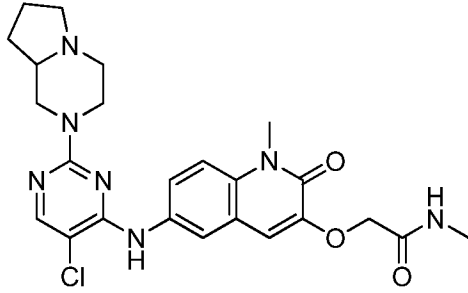
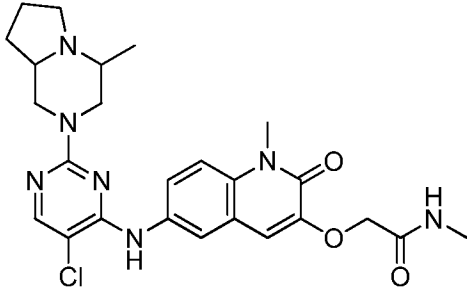
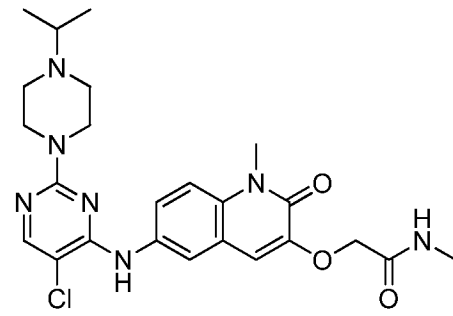
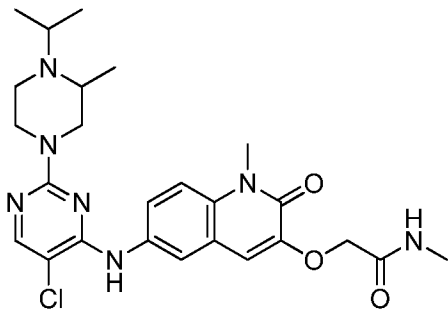


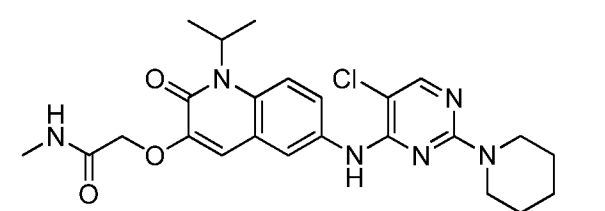
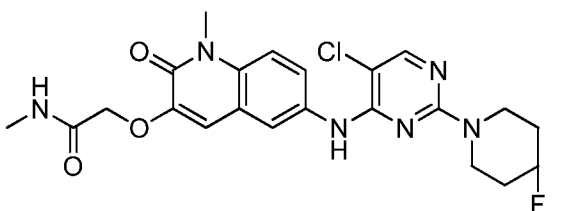
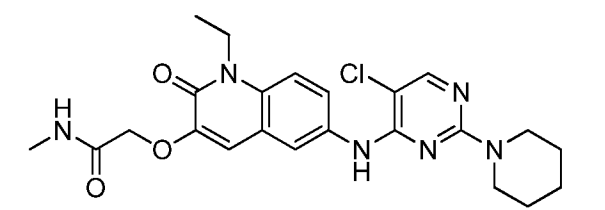
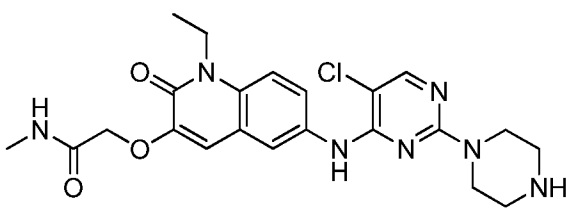
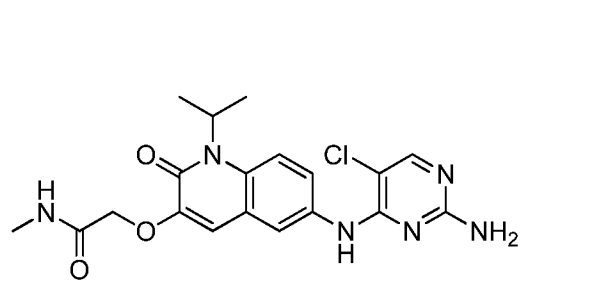
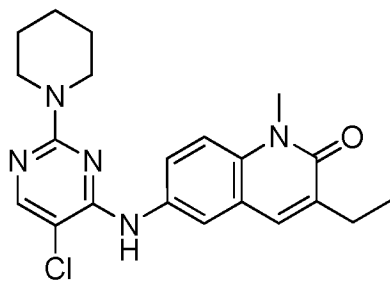
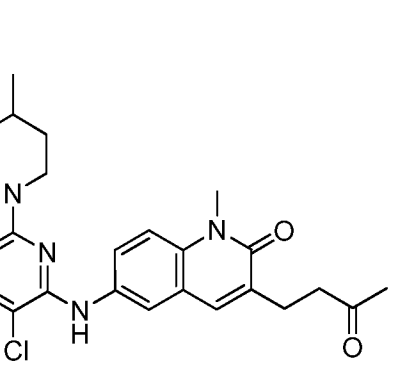
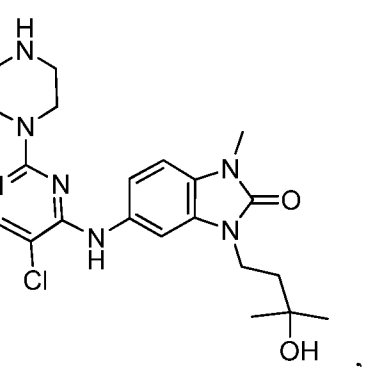
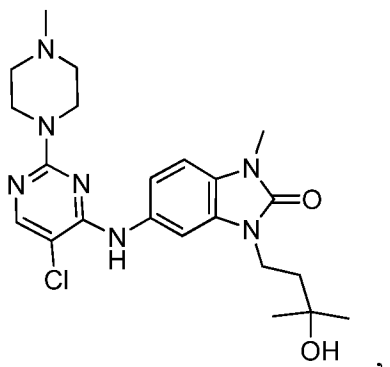
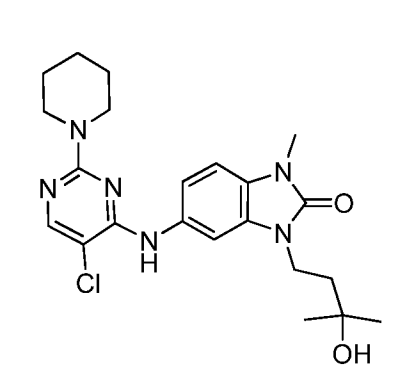
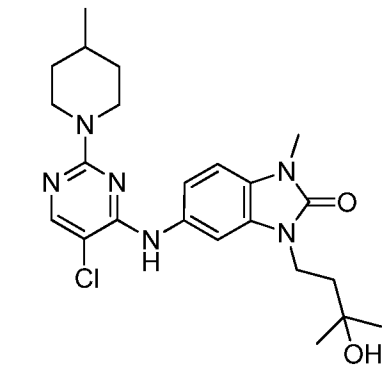
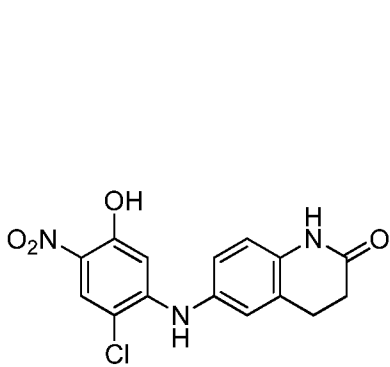
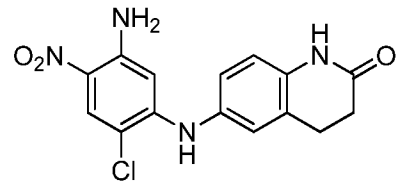
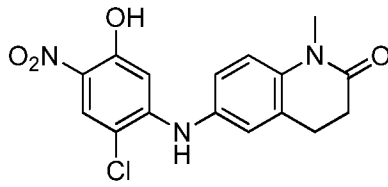
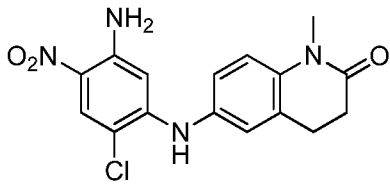


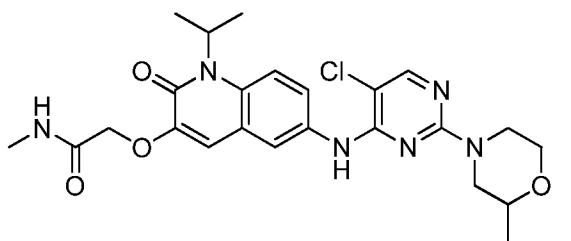
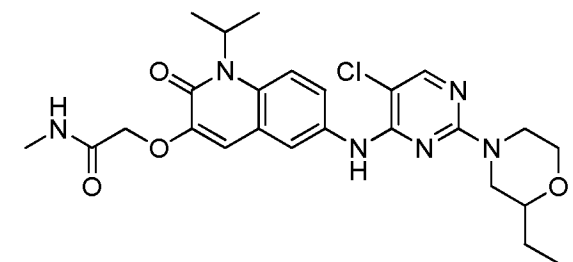
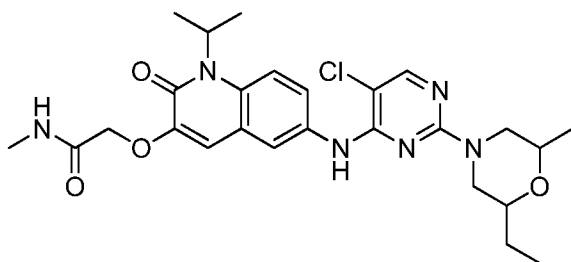
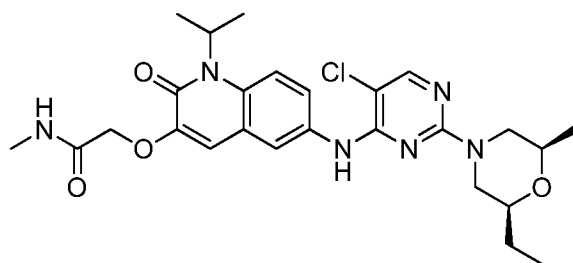
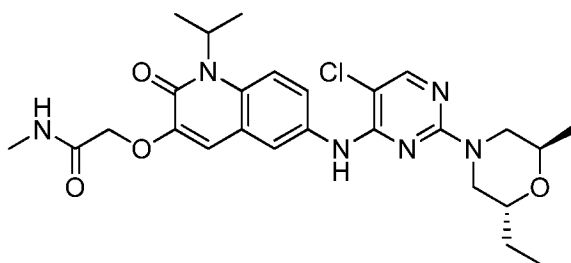
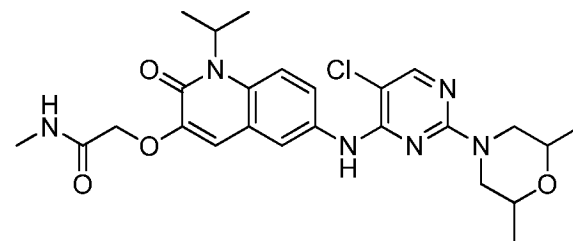
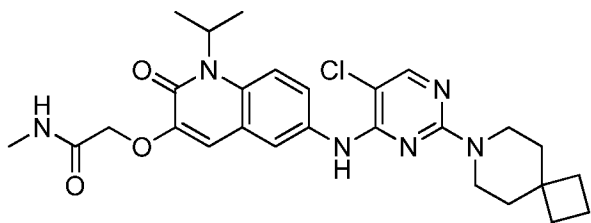
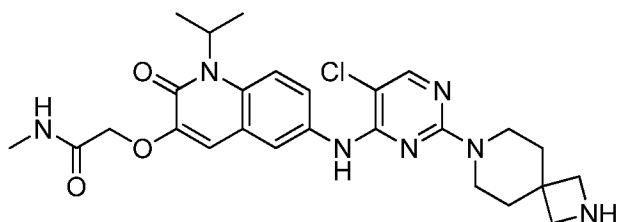
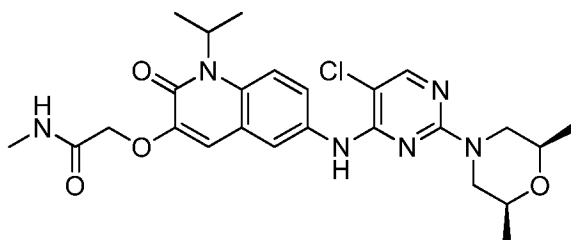
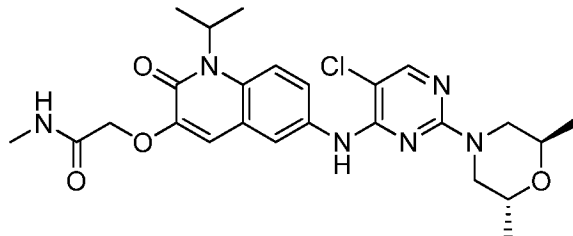
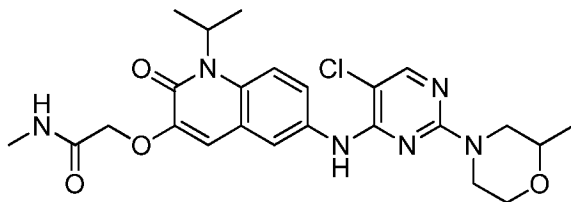
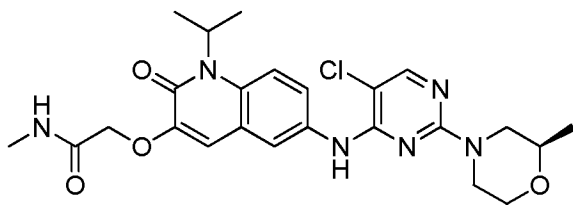
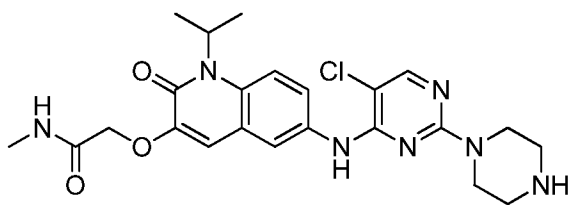




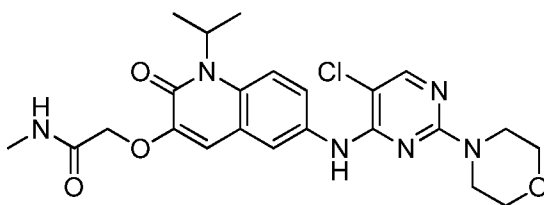








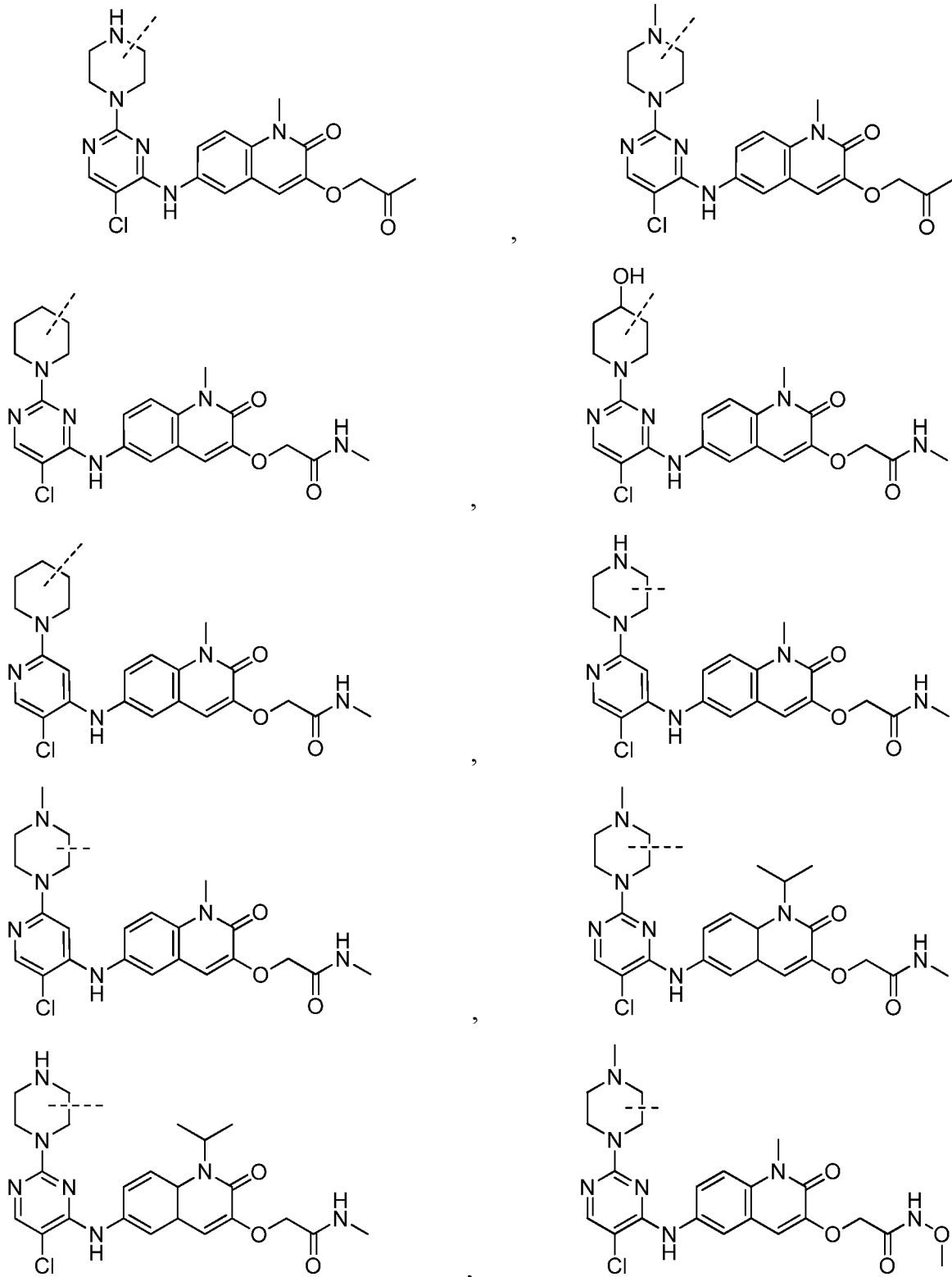
и

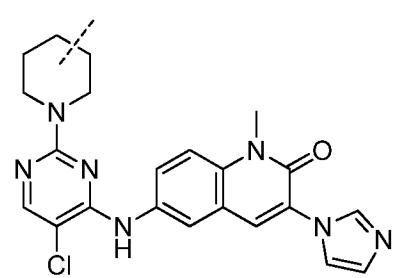
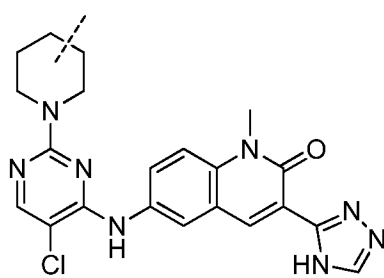
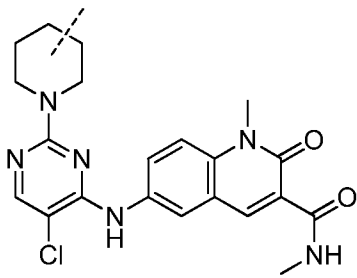
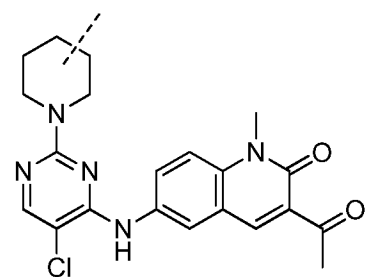
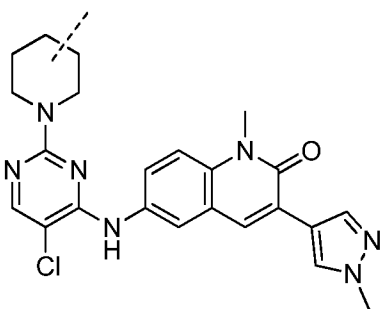
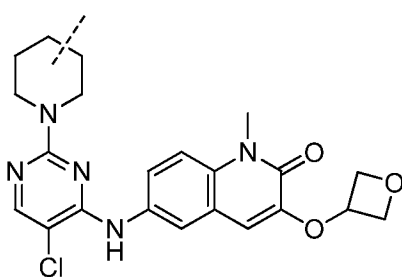
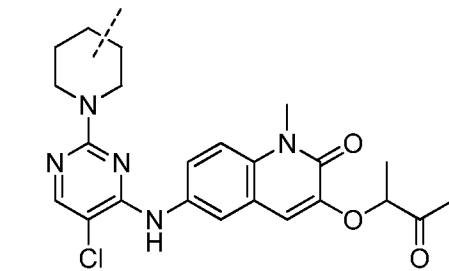
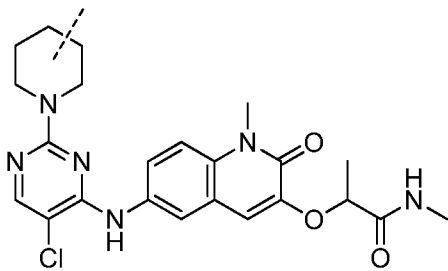
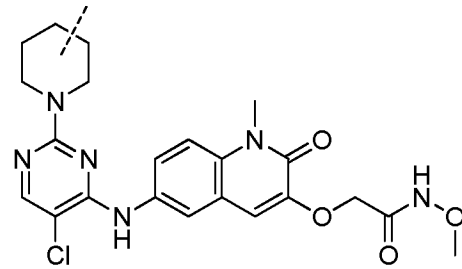
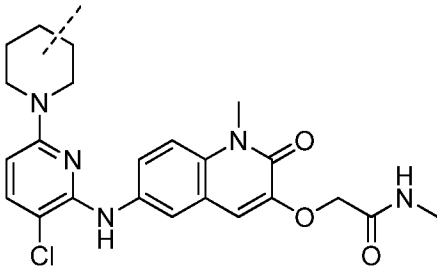
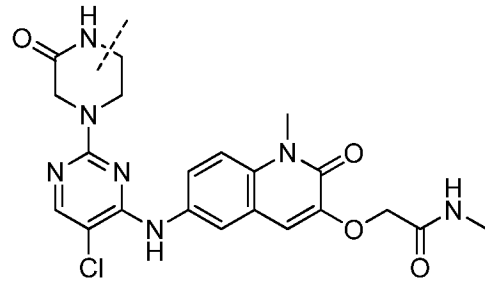
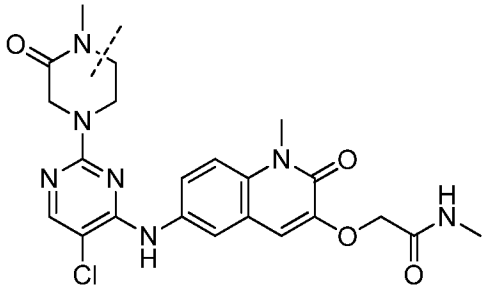
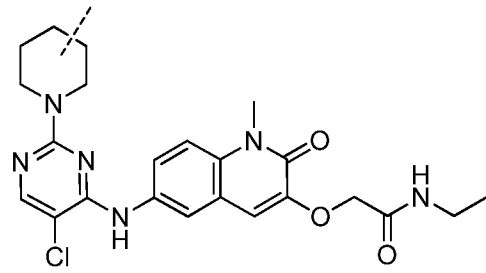
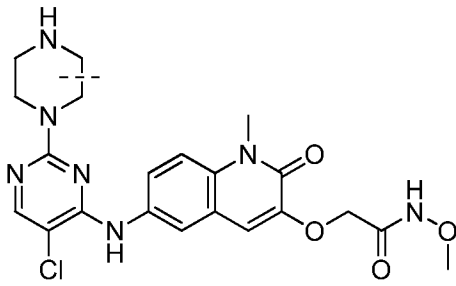


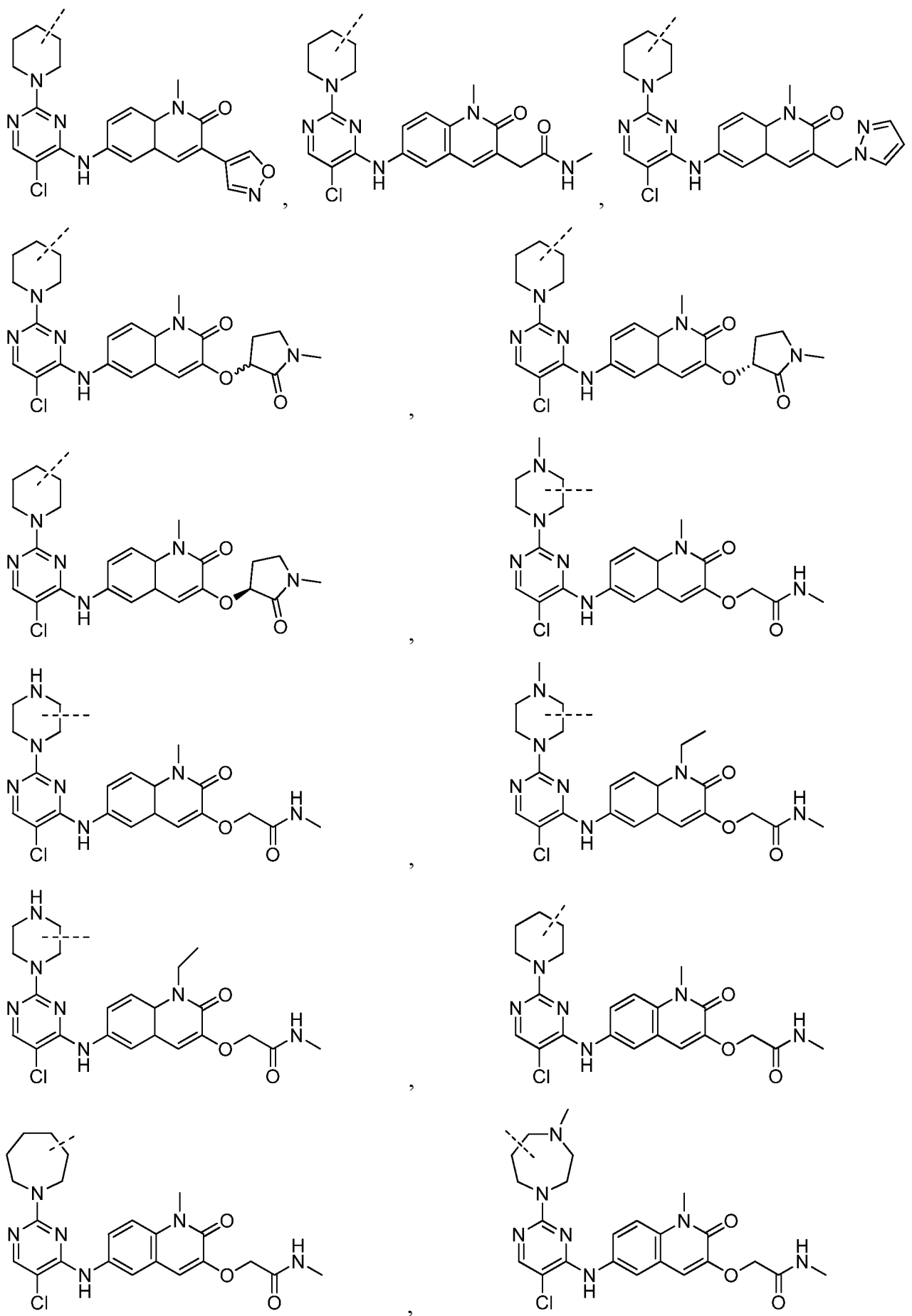
где

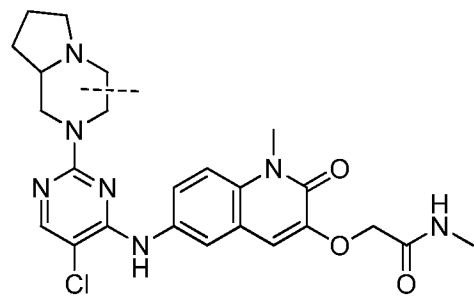
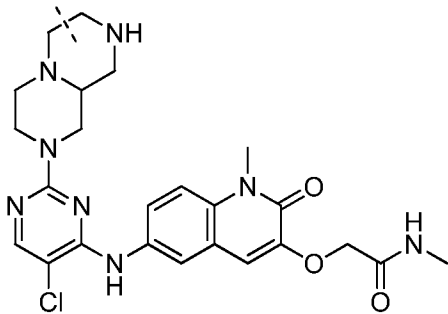
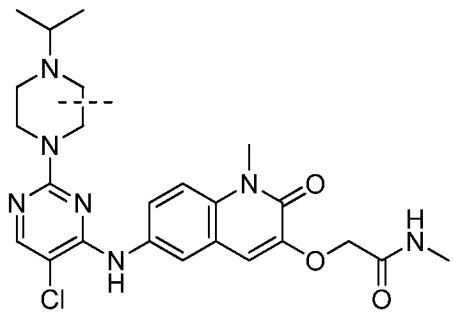
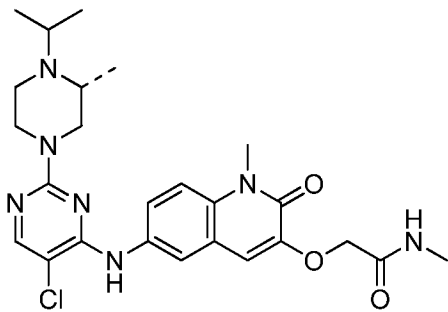
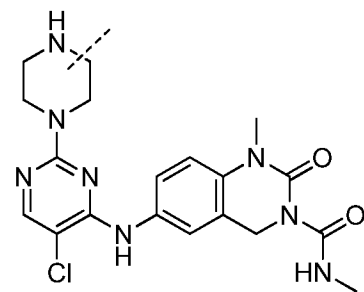
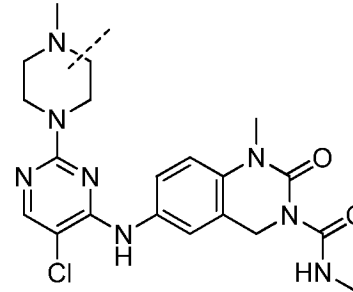
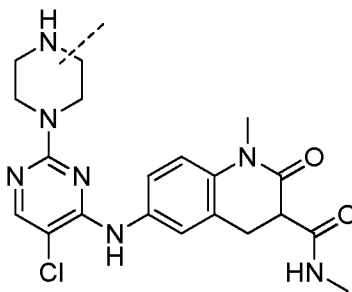
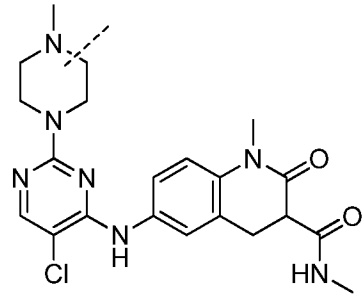
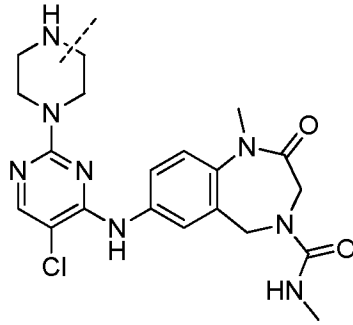
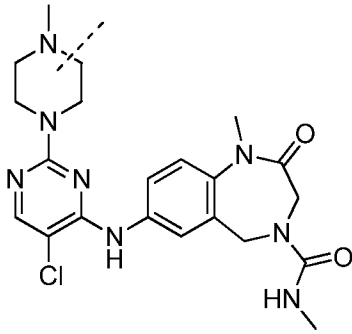
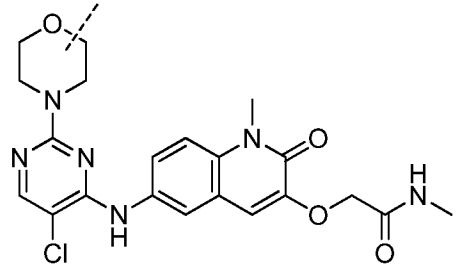
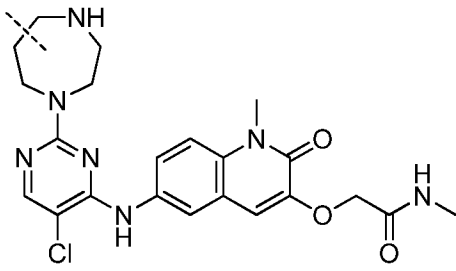
представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

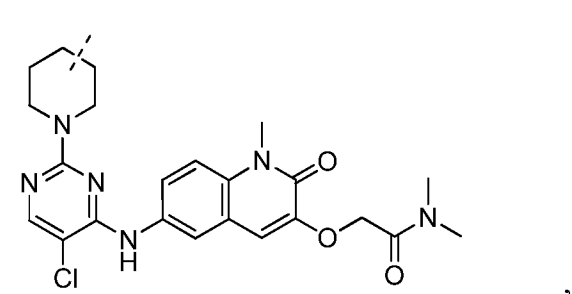
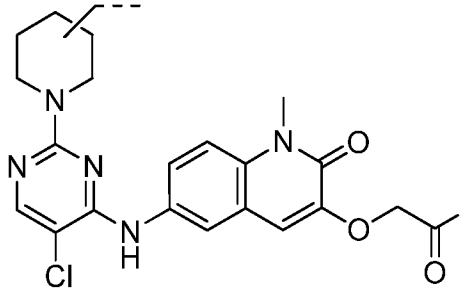
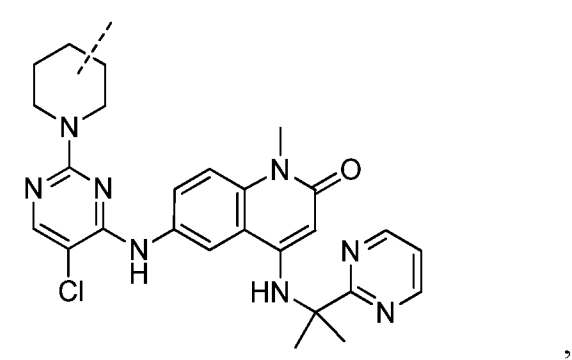
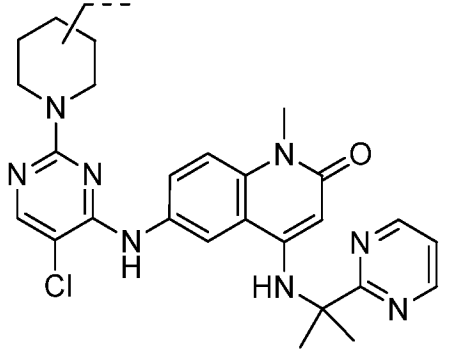
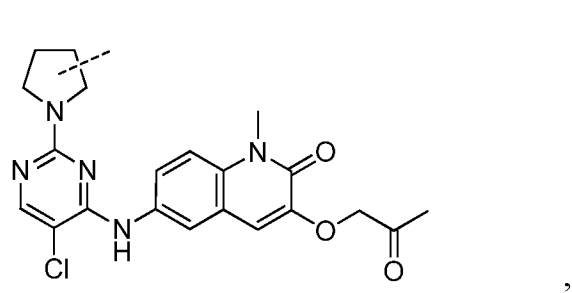
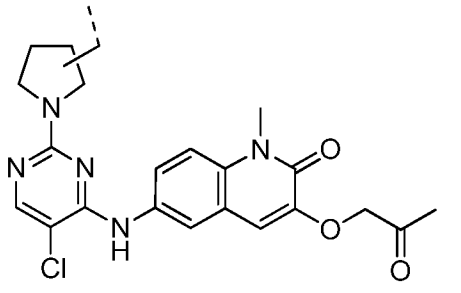
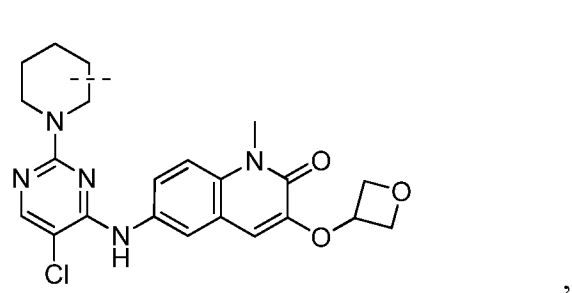
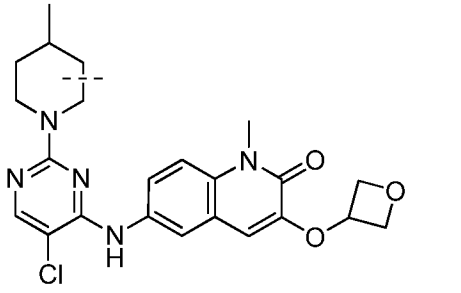
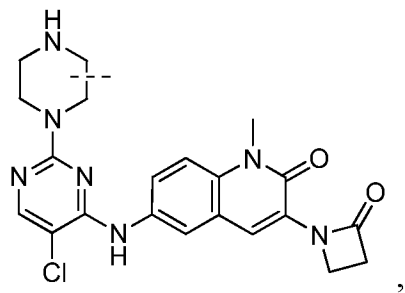
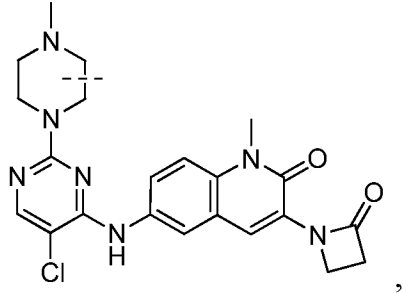
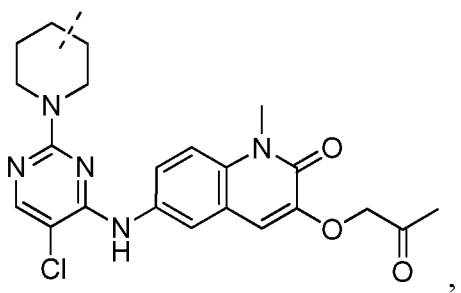
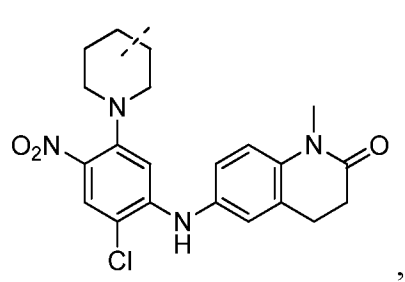
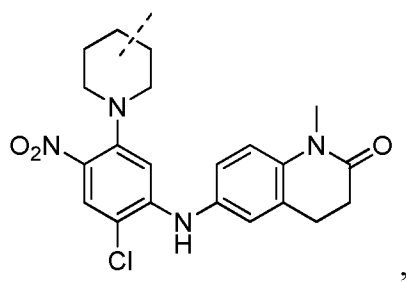
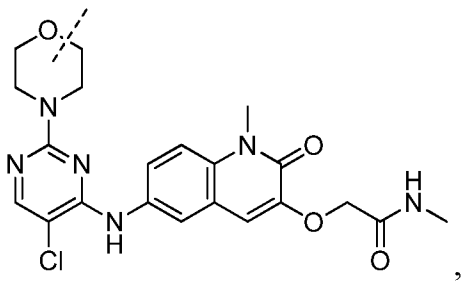
[00236] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из:

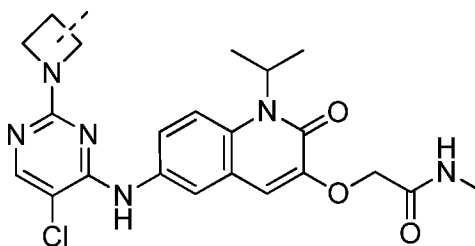
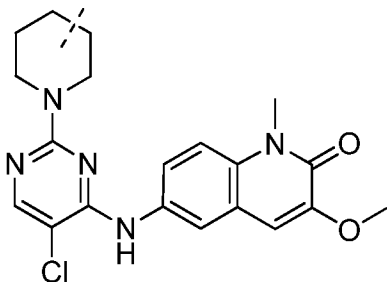
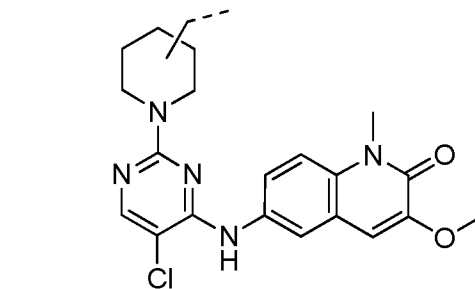
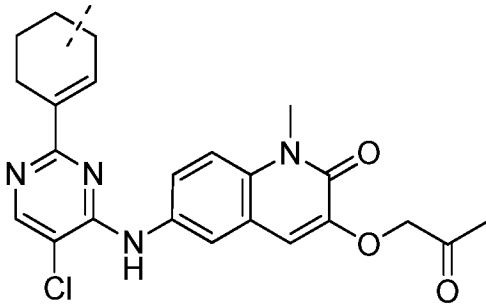
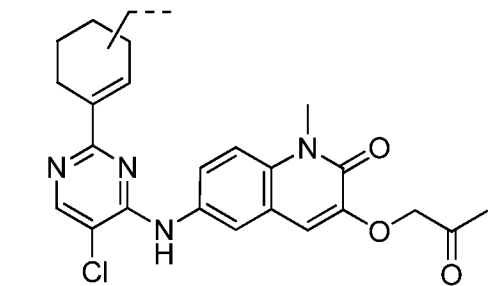
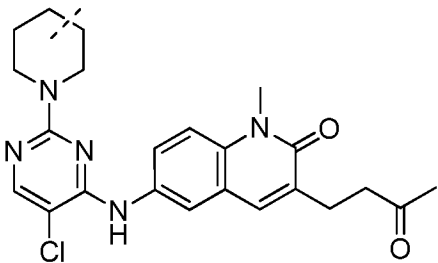
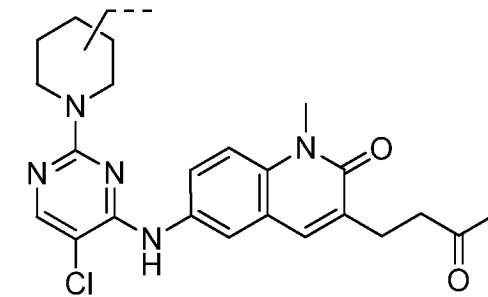
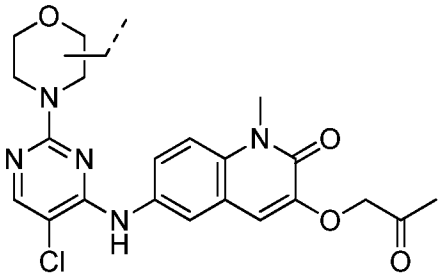
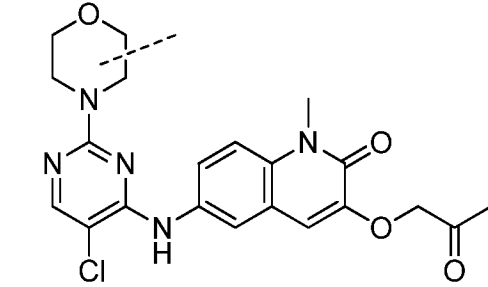
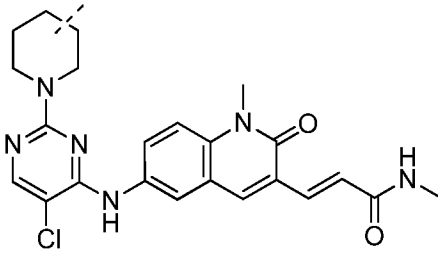
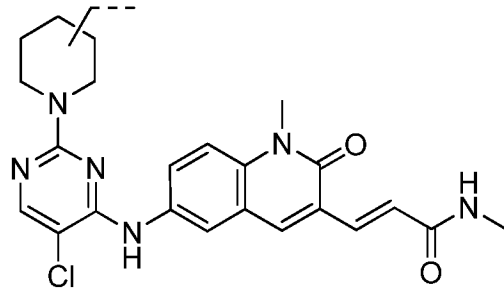
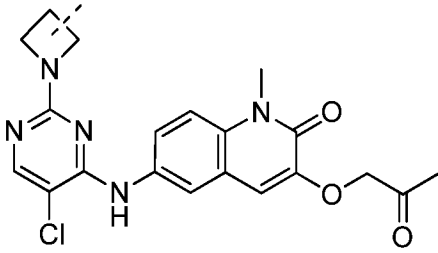


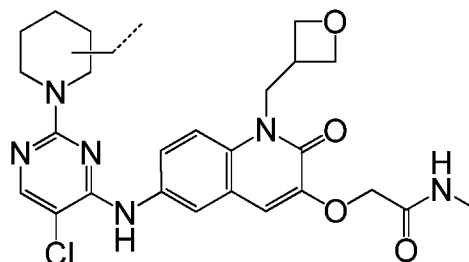
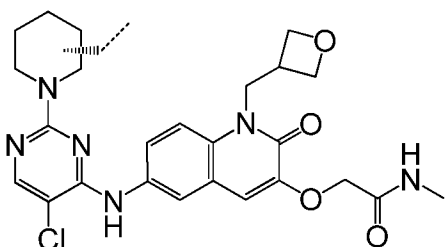
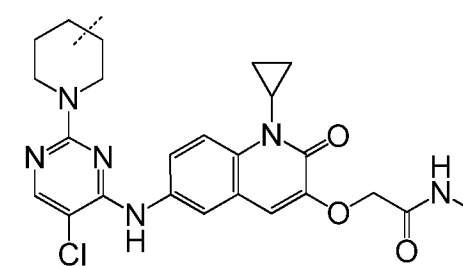
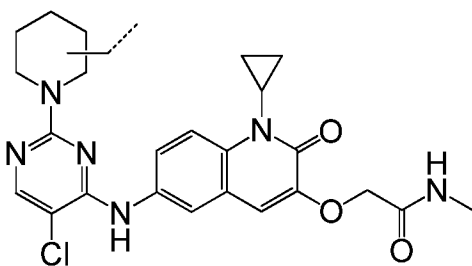
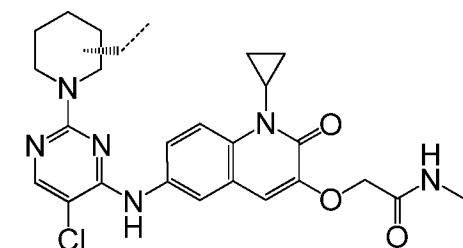
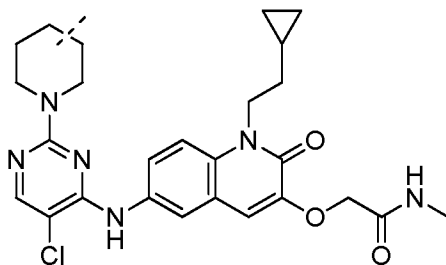
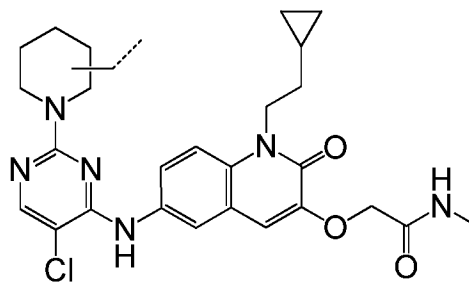
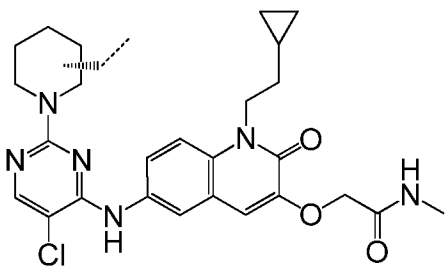
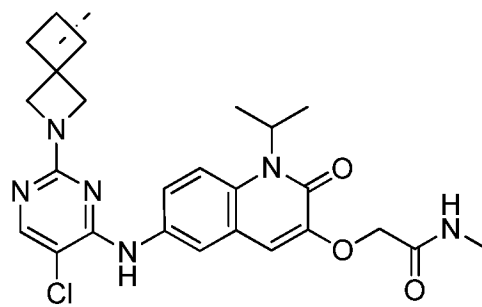
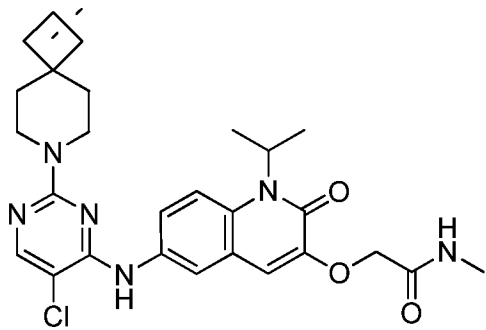
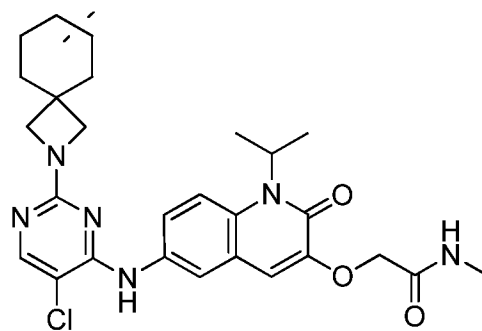
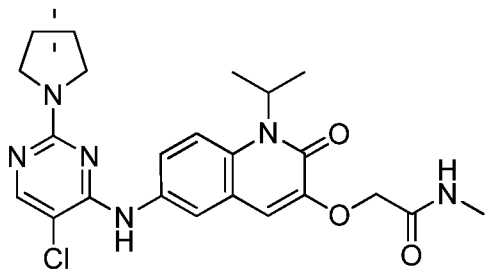


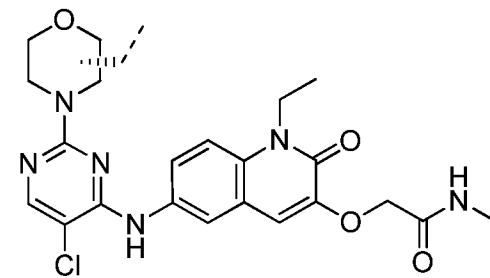
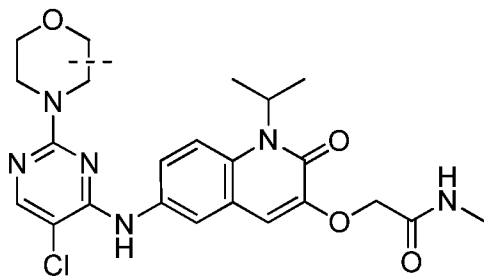
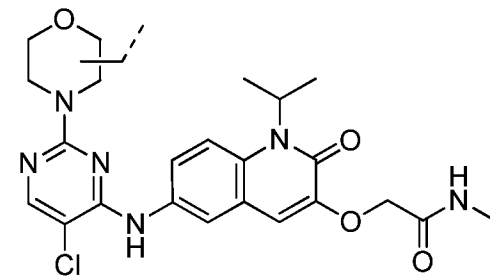
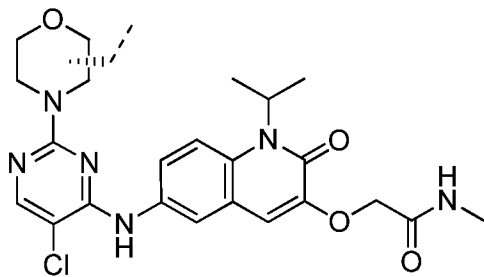
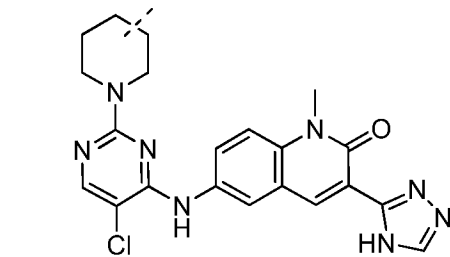
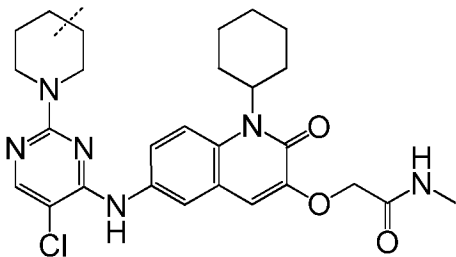
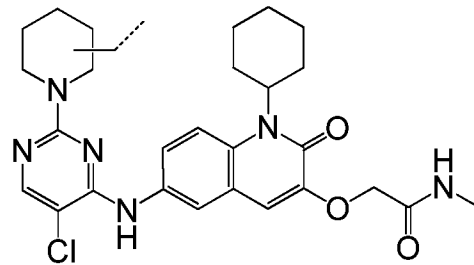
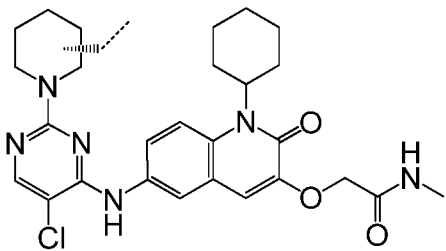
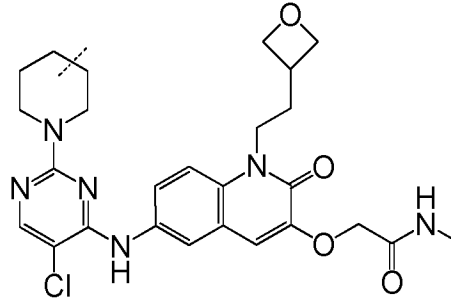
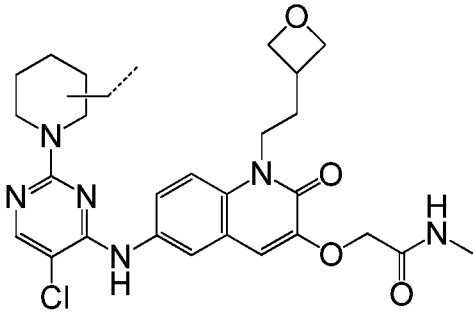
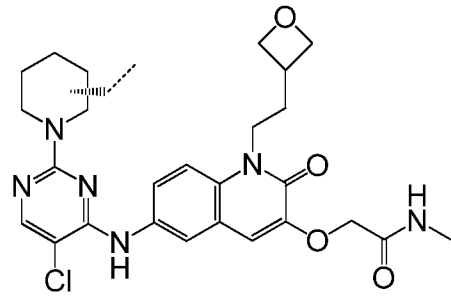
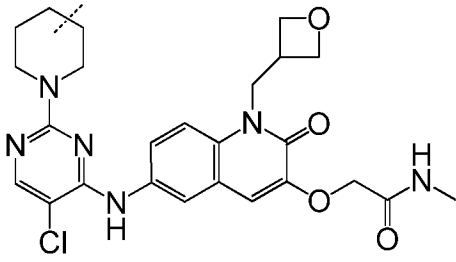


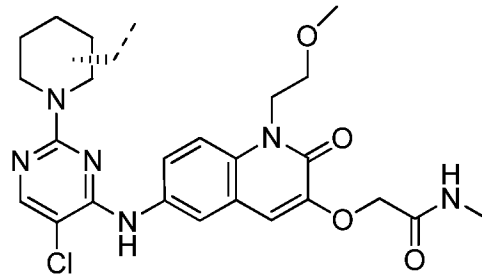
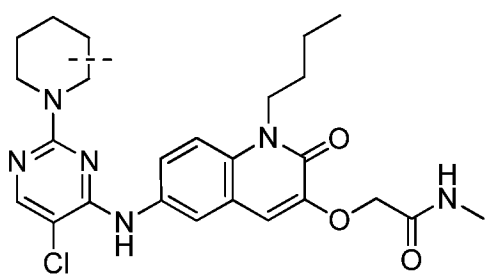
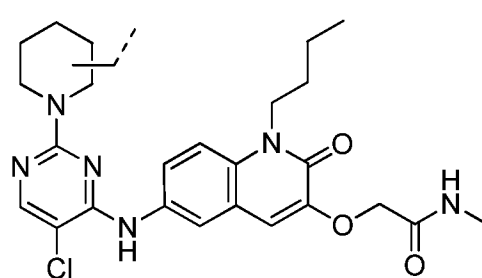
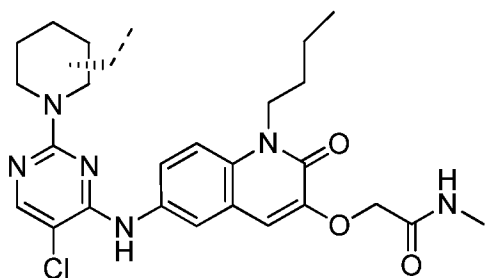
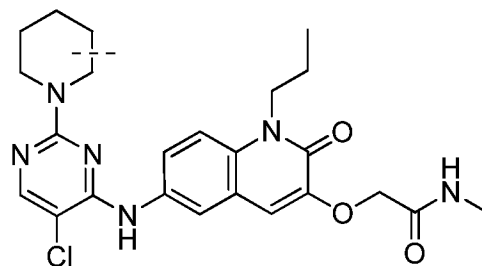
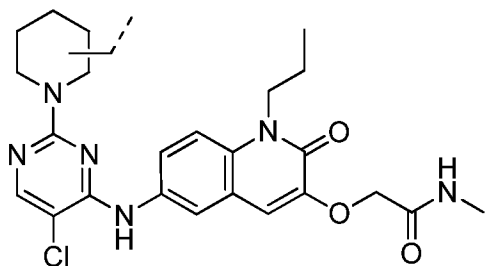
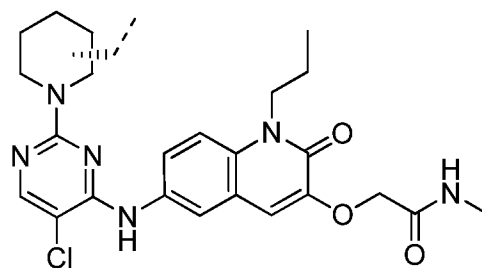
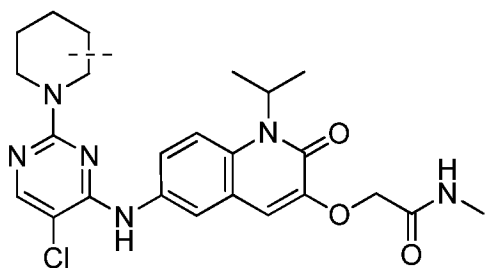
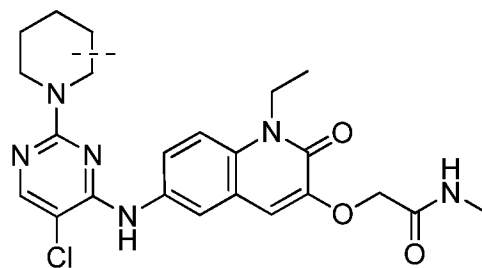
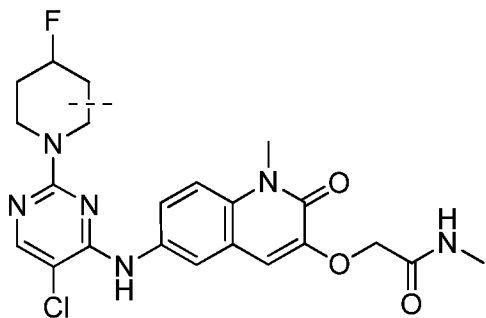
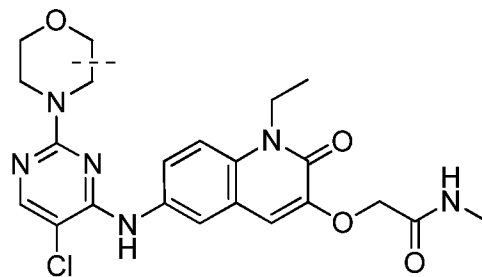
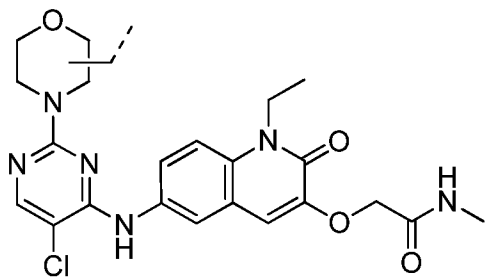


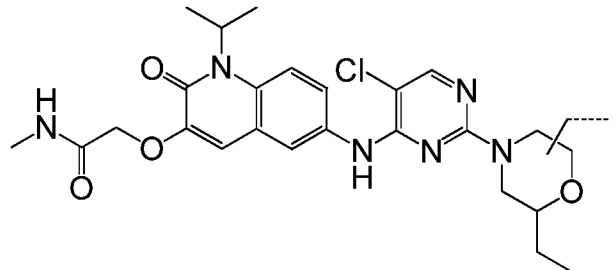
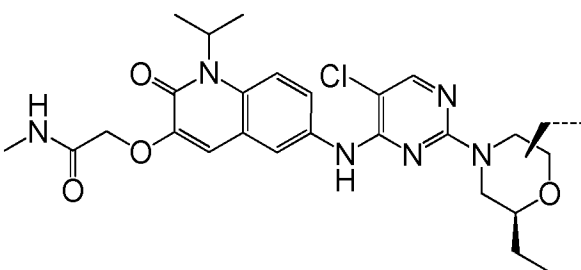
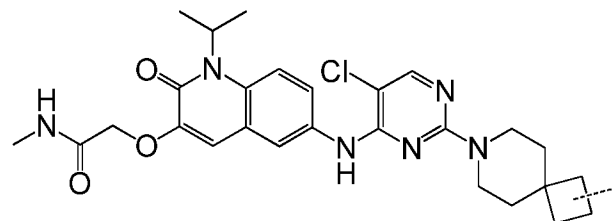
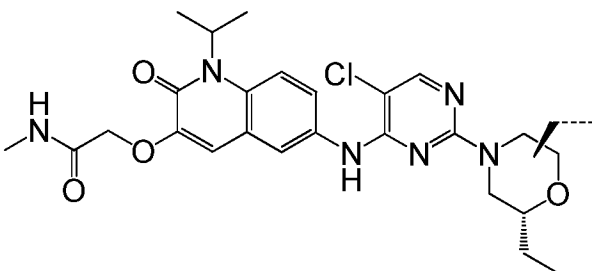
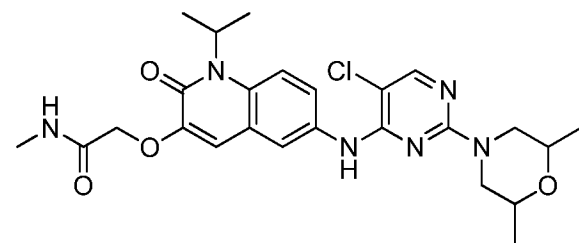
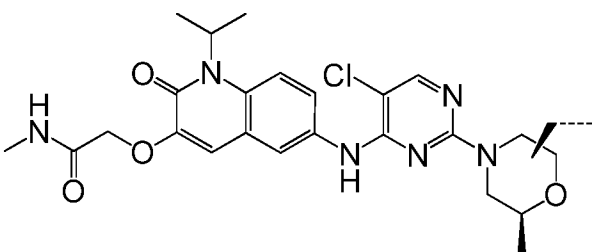
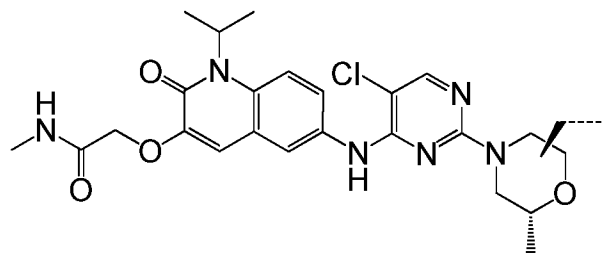
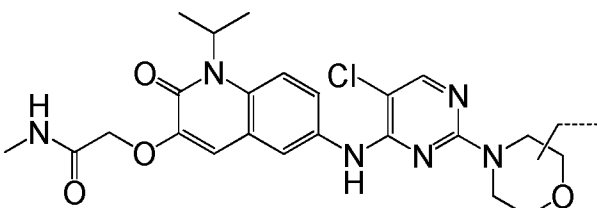
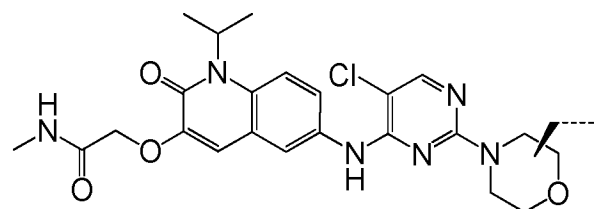
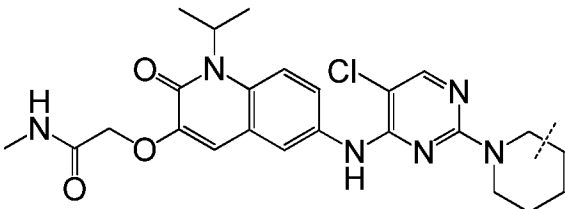
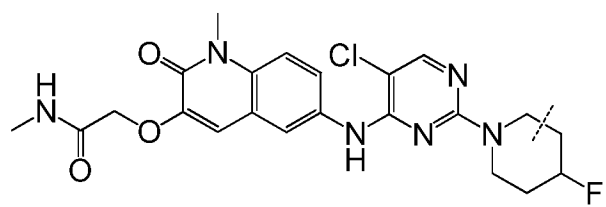
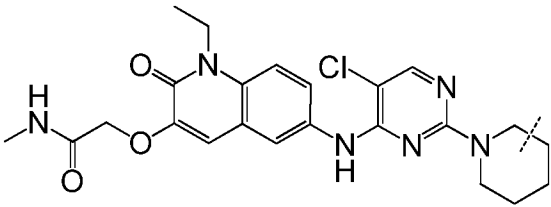
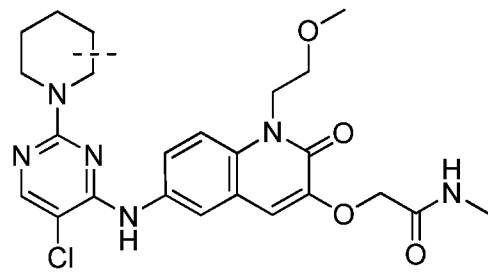
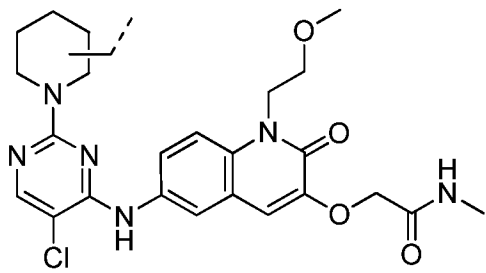


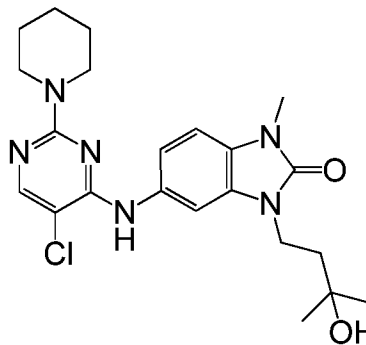
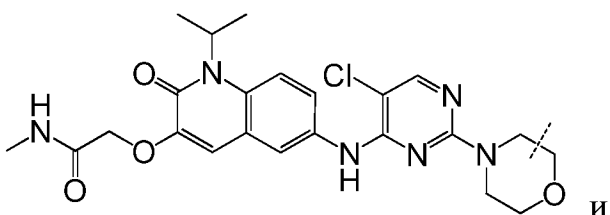
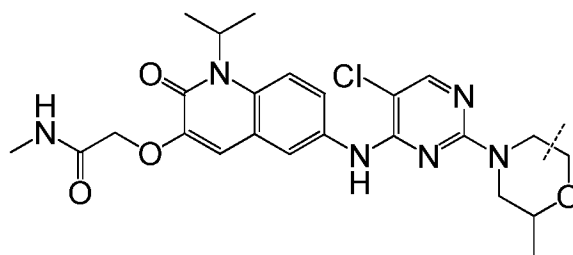
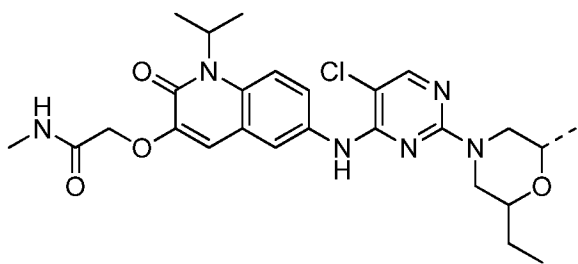










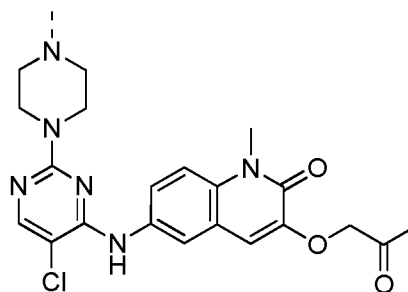
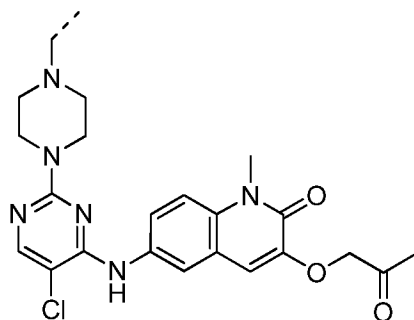
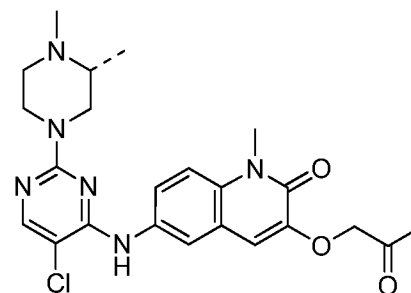
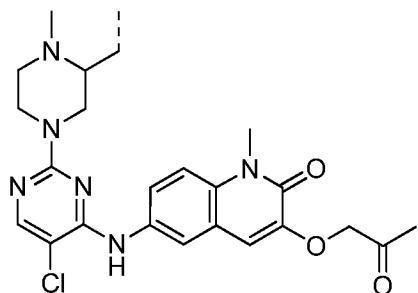


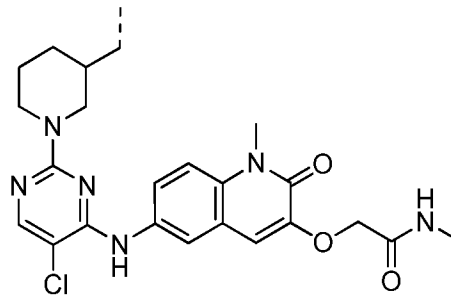
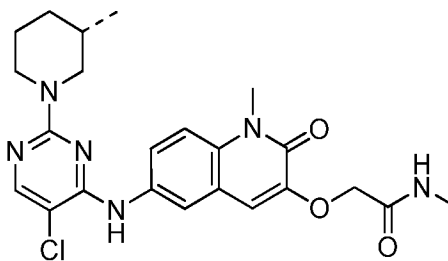
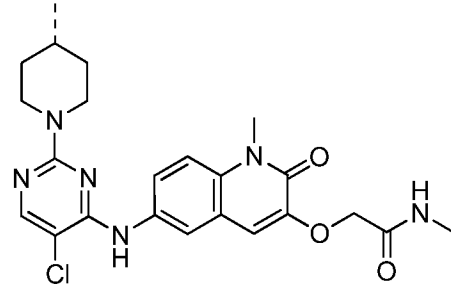
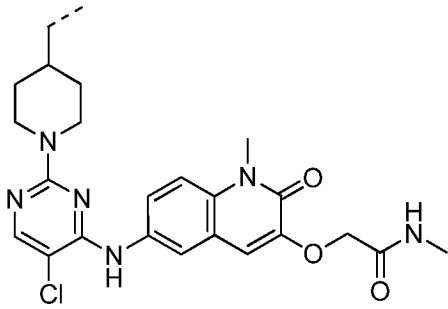
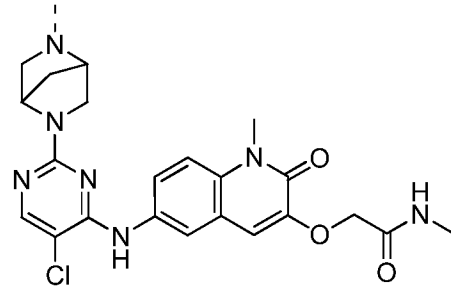
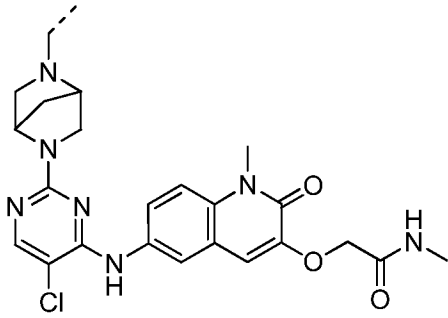
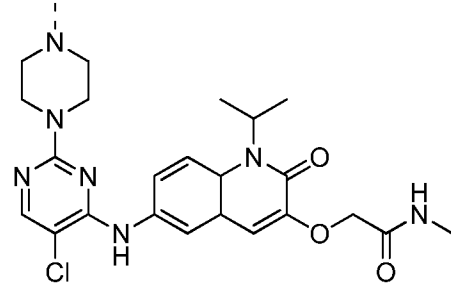
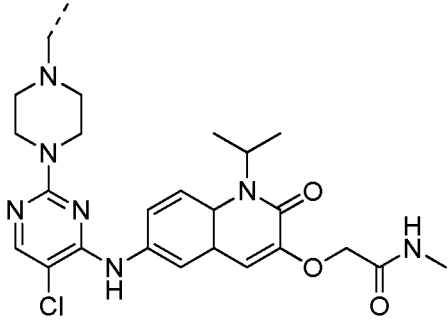
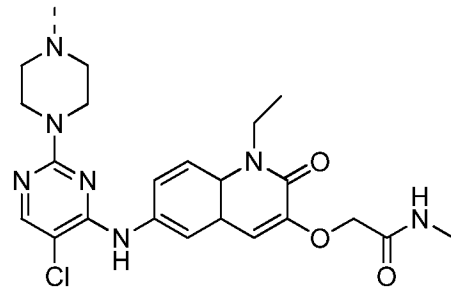
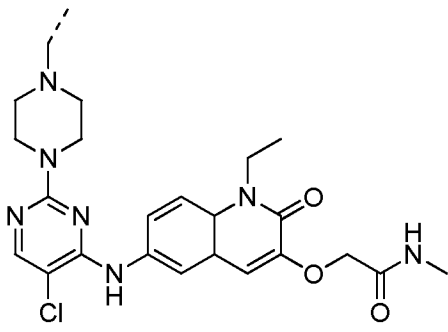
и

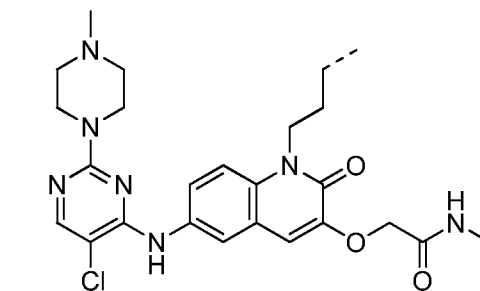
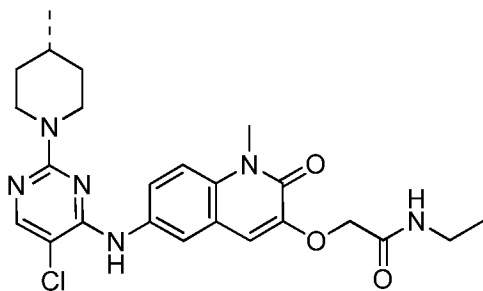
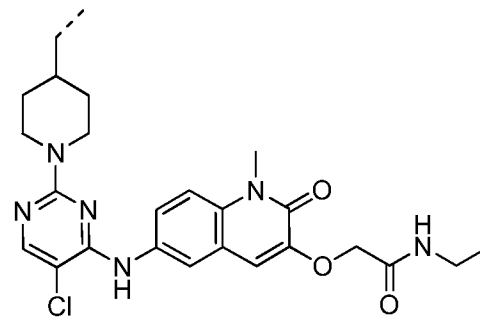
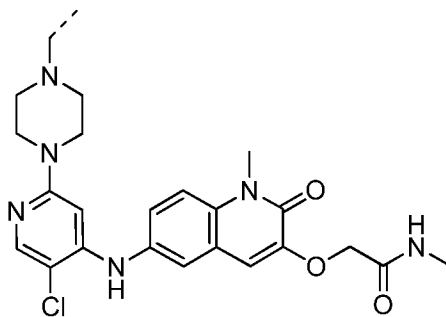
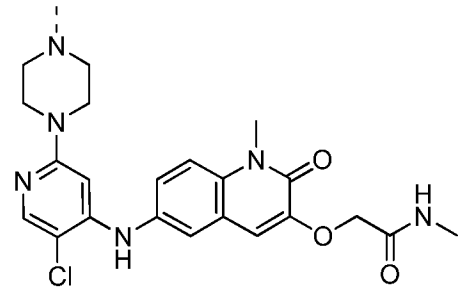
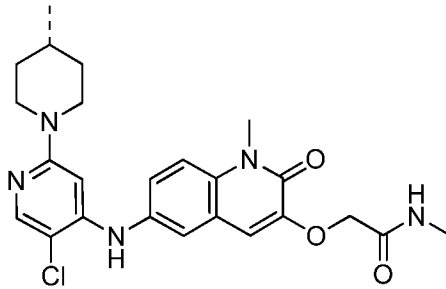
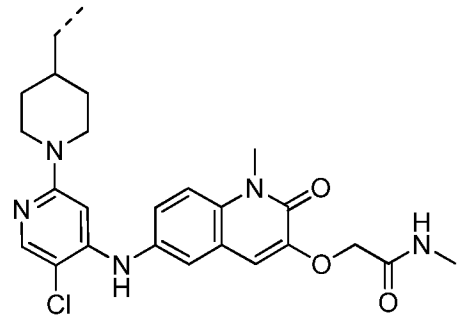
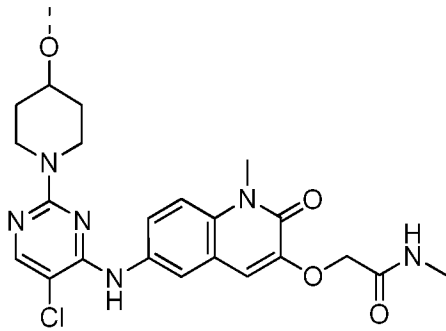
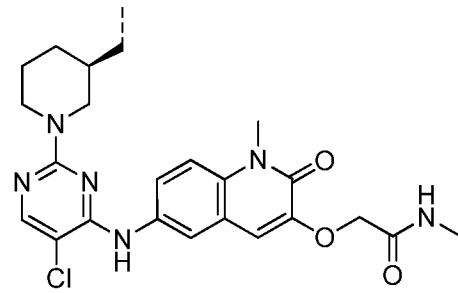
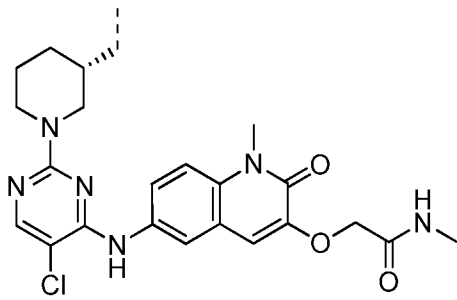
, где в РТМ

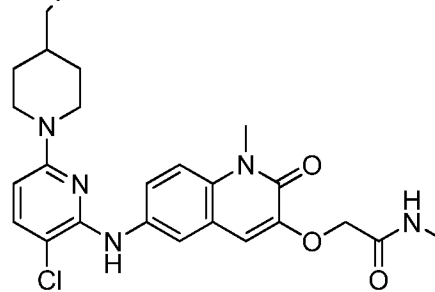
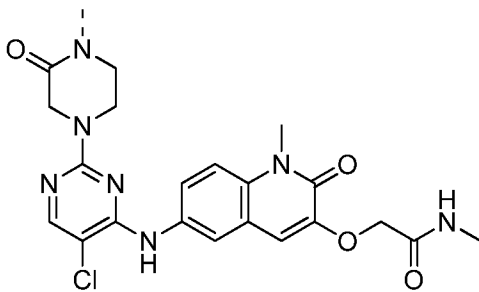
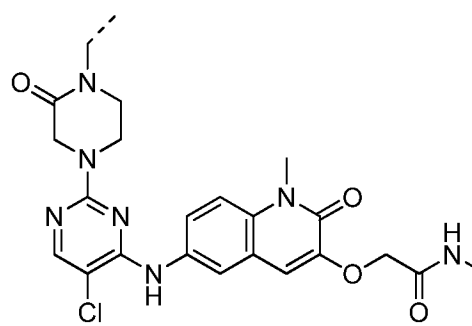
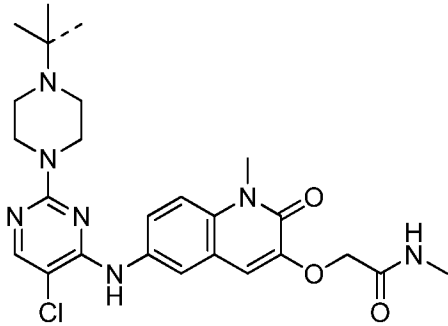
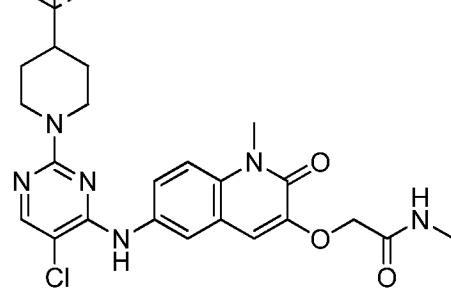
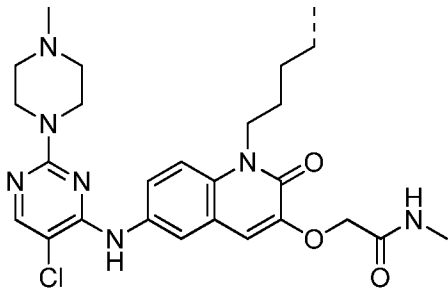
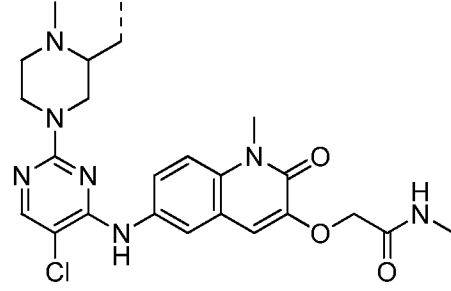
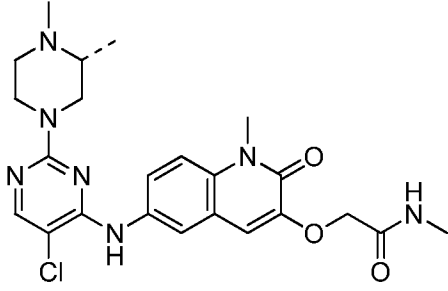
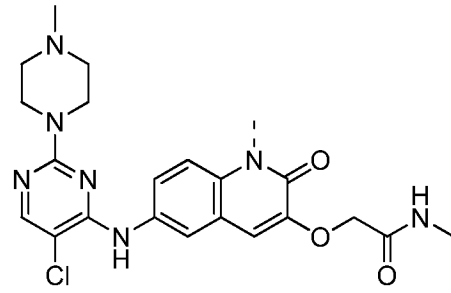
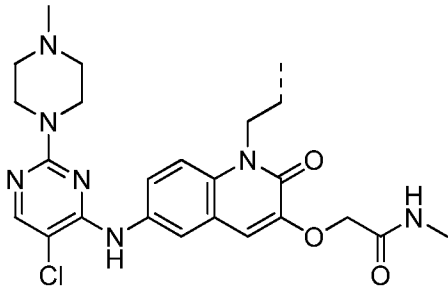
указывает на точку присоединения к линкерной группе (L) или ULM; и представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

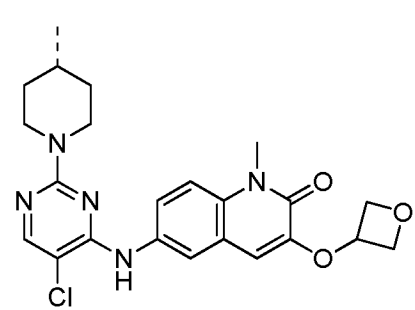
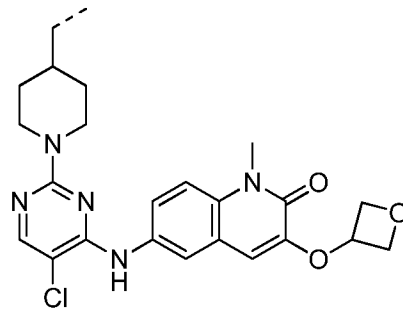
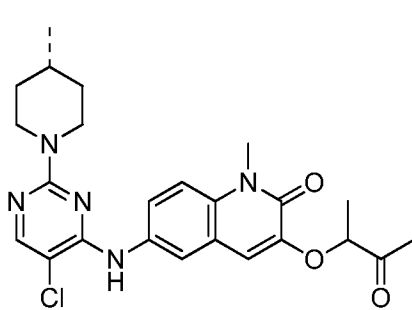
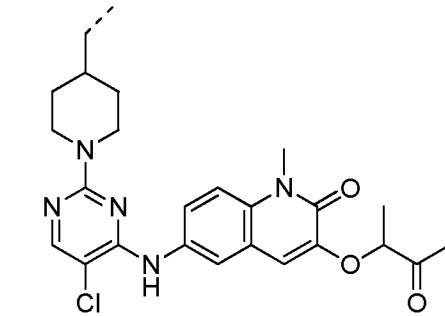
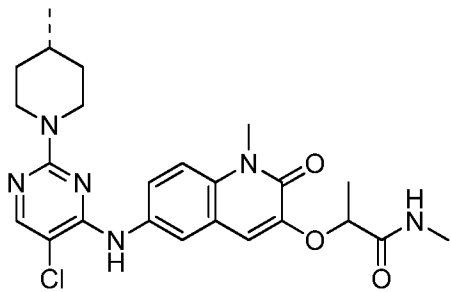
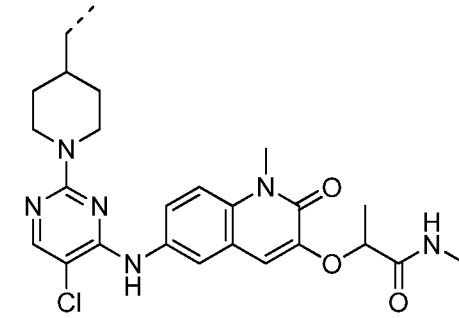
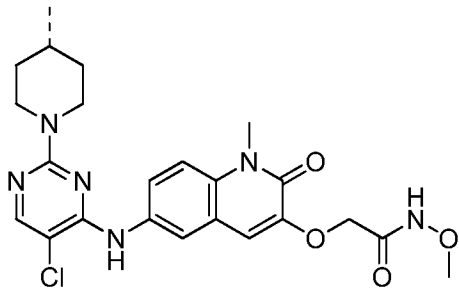
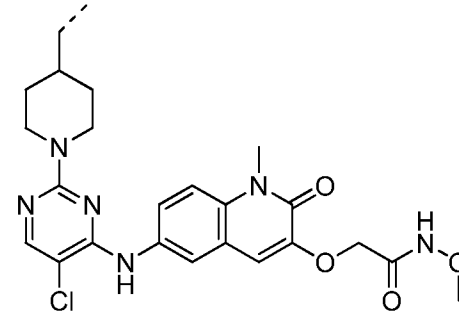
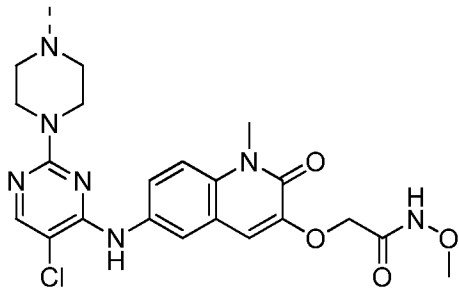
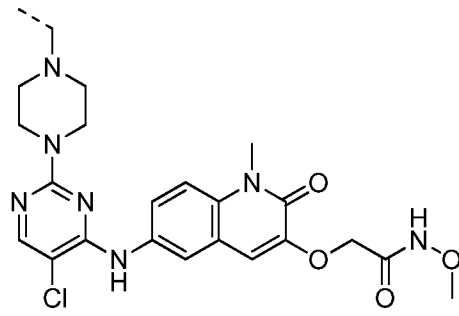
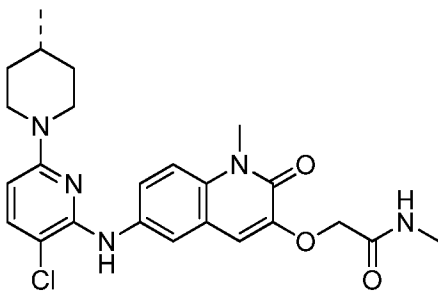
[00237] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из:

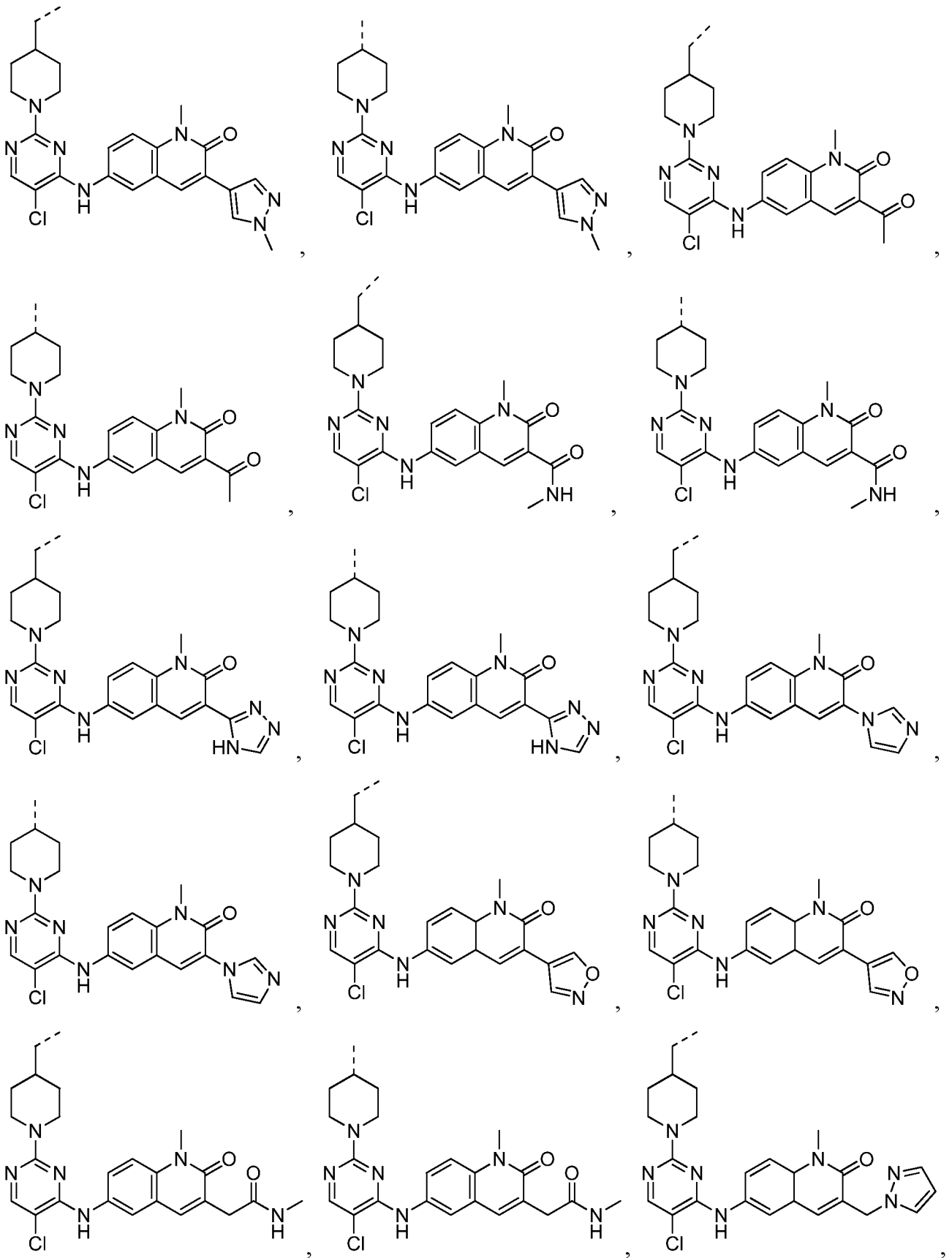


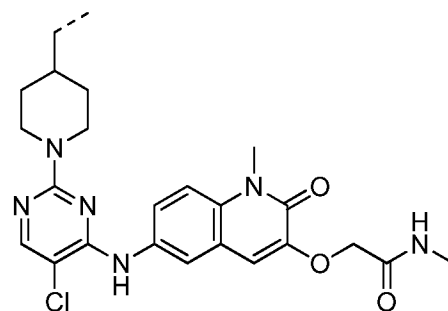
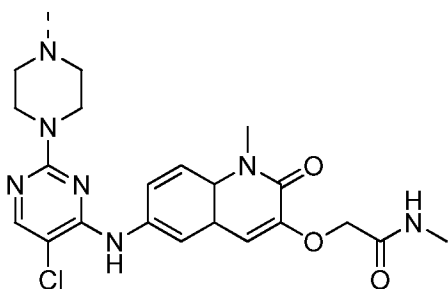
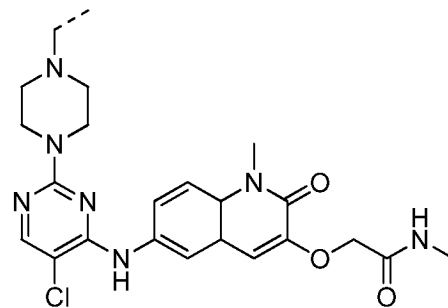
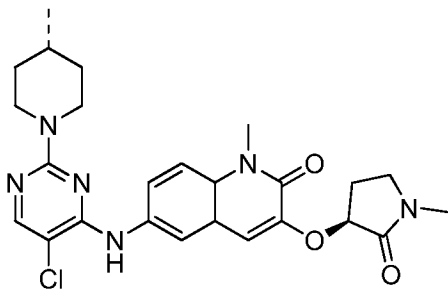
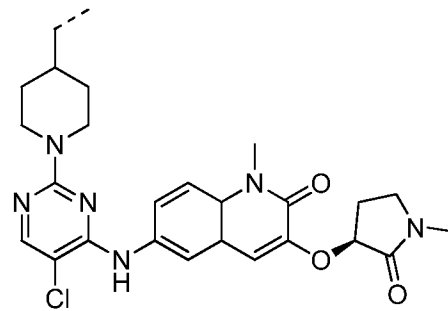
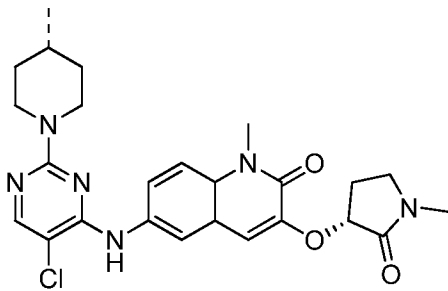
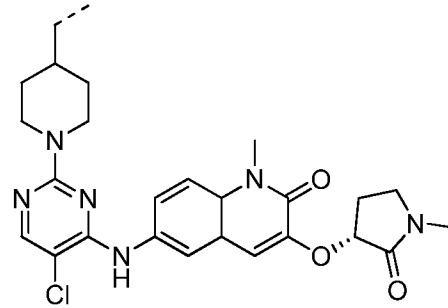
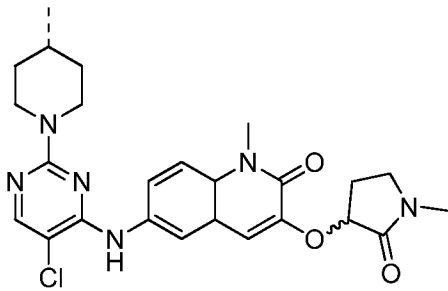
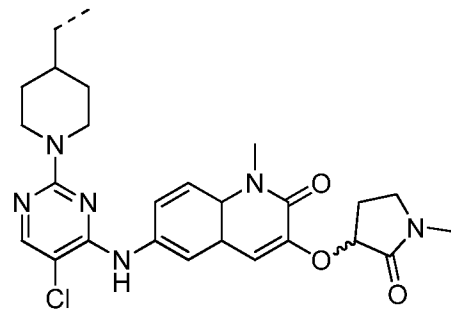
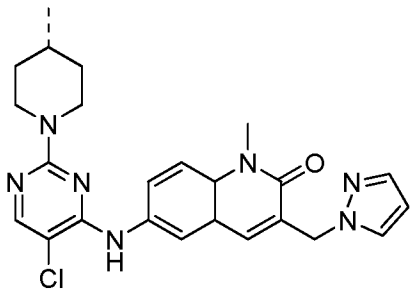


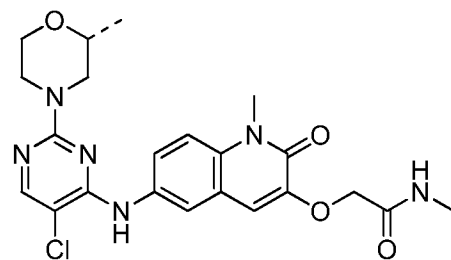
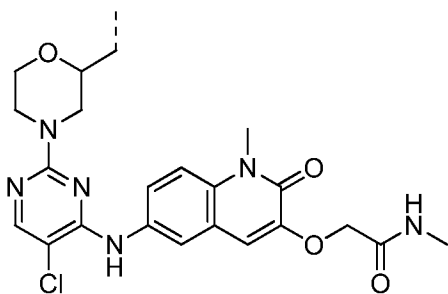
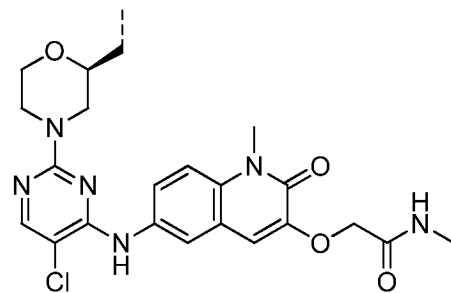
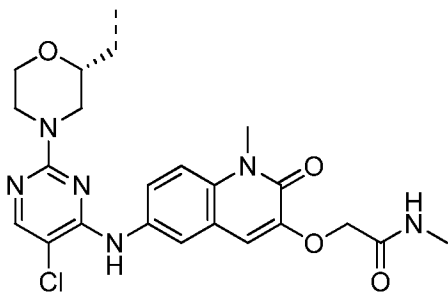
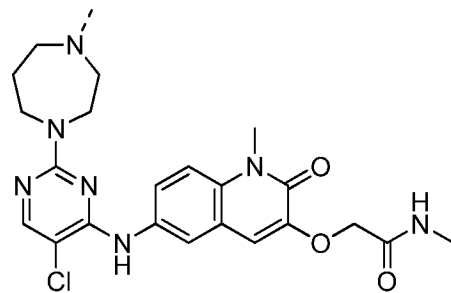
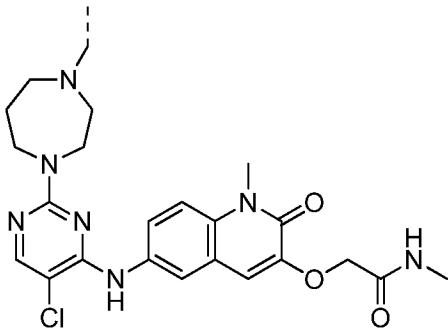
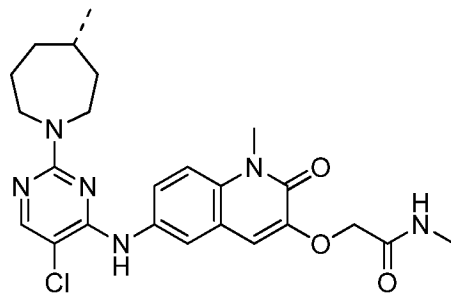
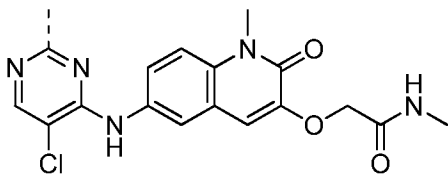
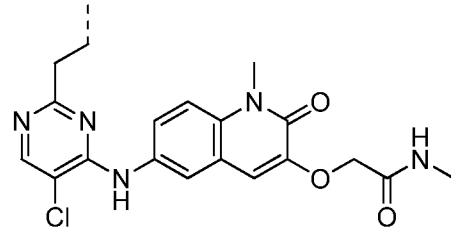
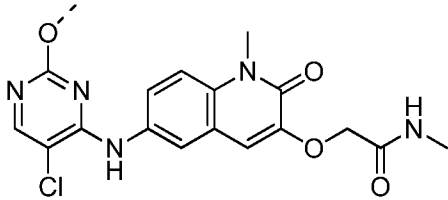
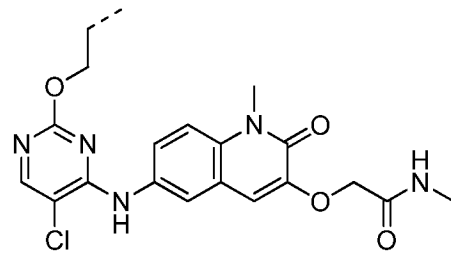
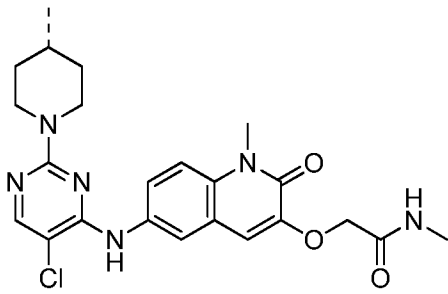


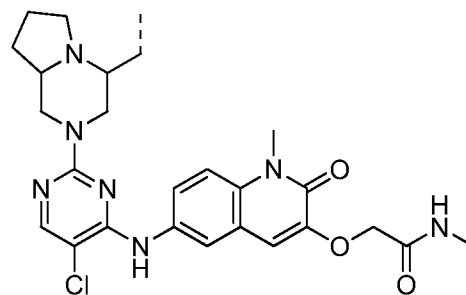
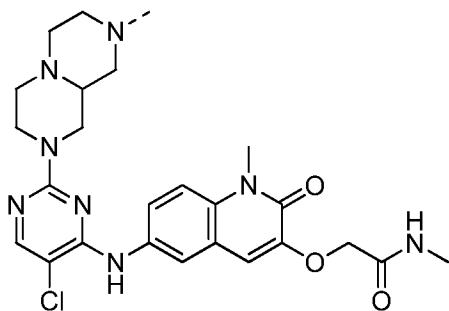
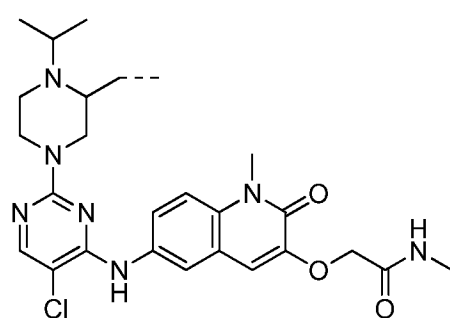
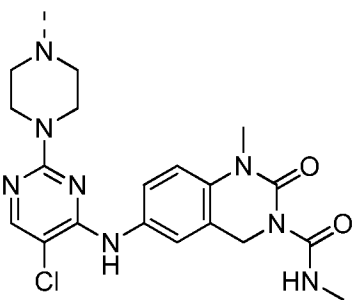
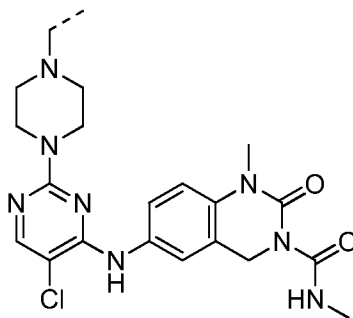
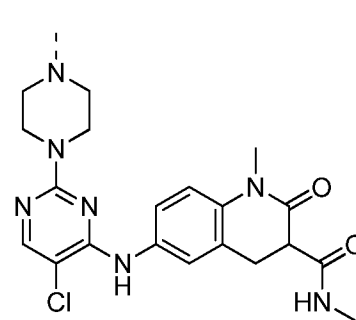
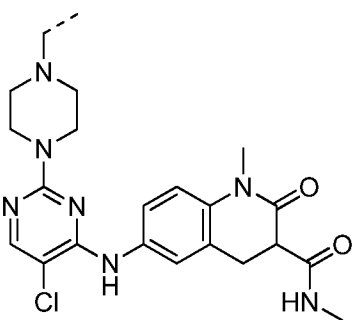
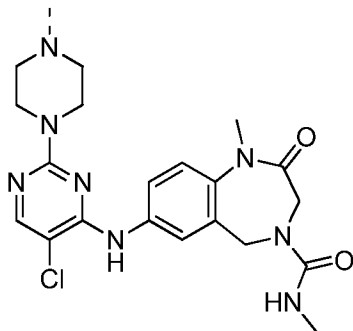
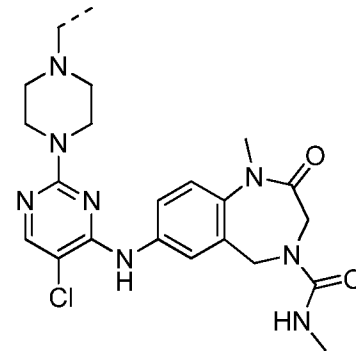
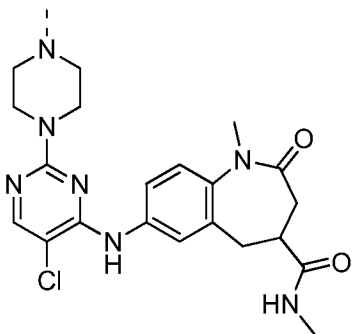
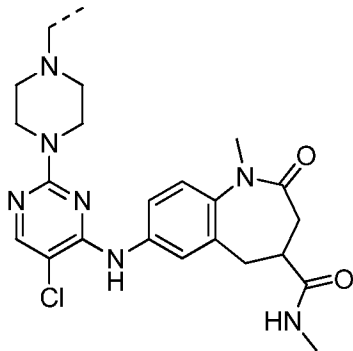
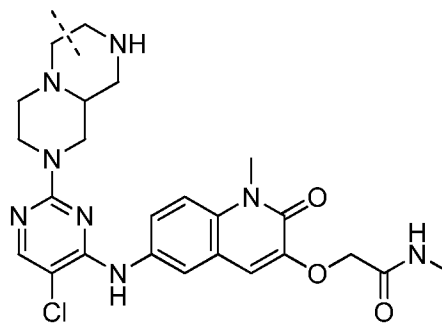
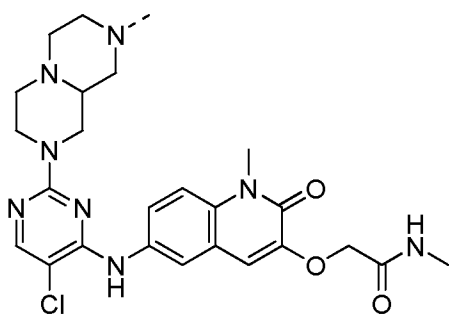


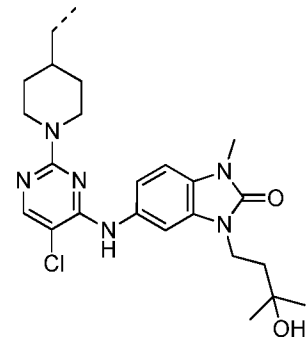
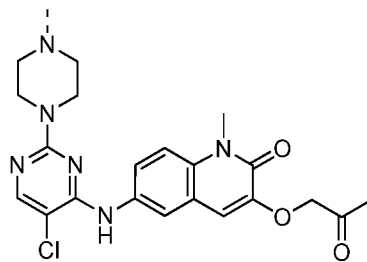
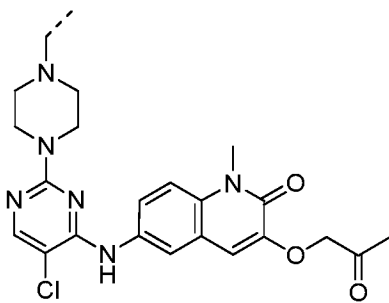
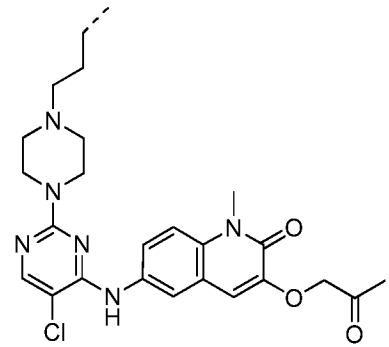
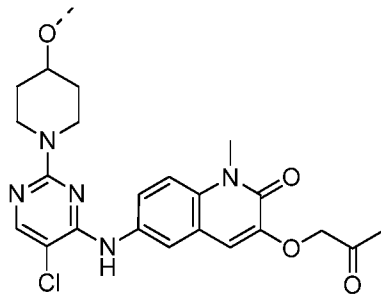
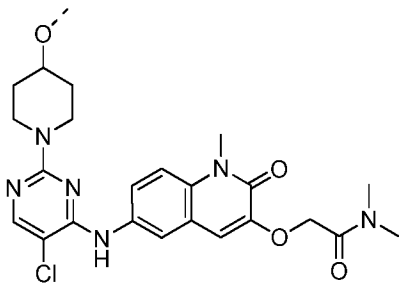
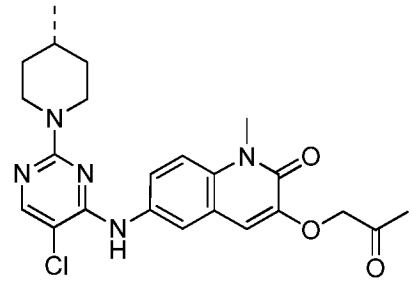
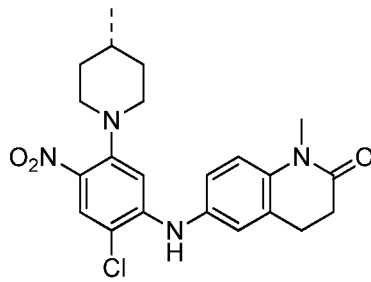
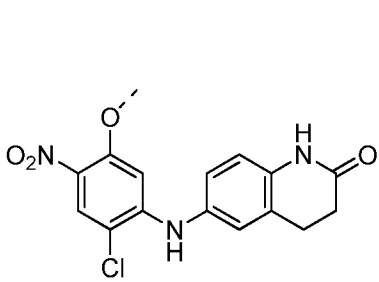
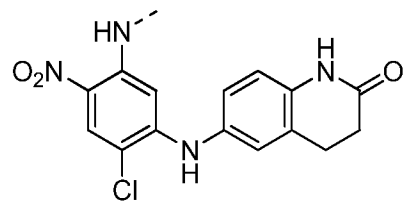
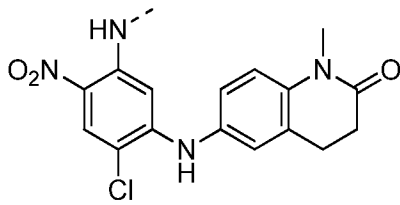
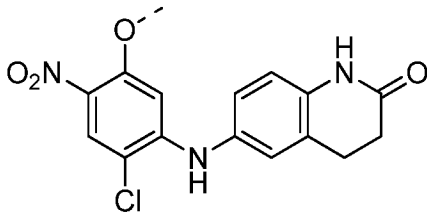
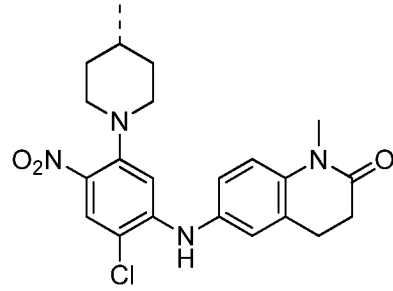
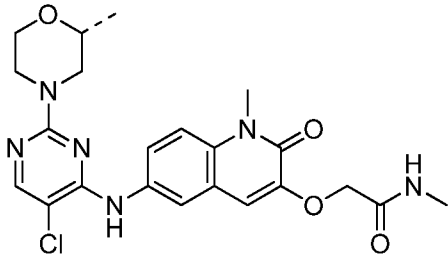
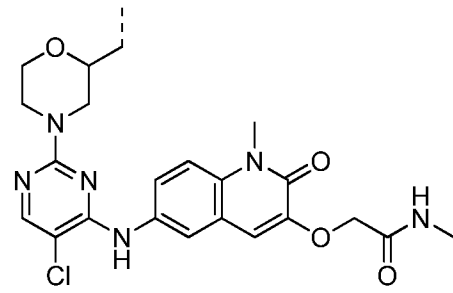
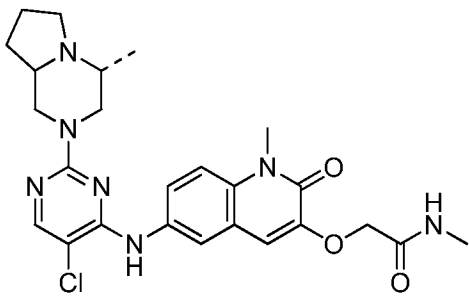


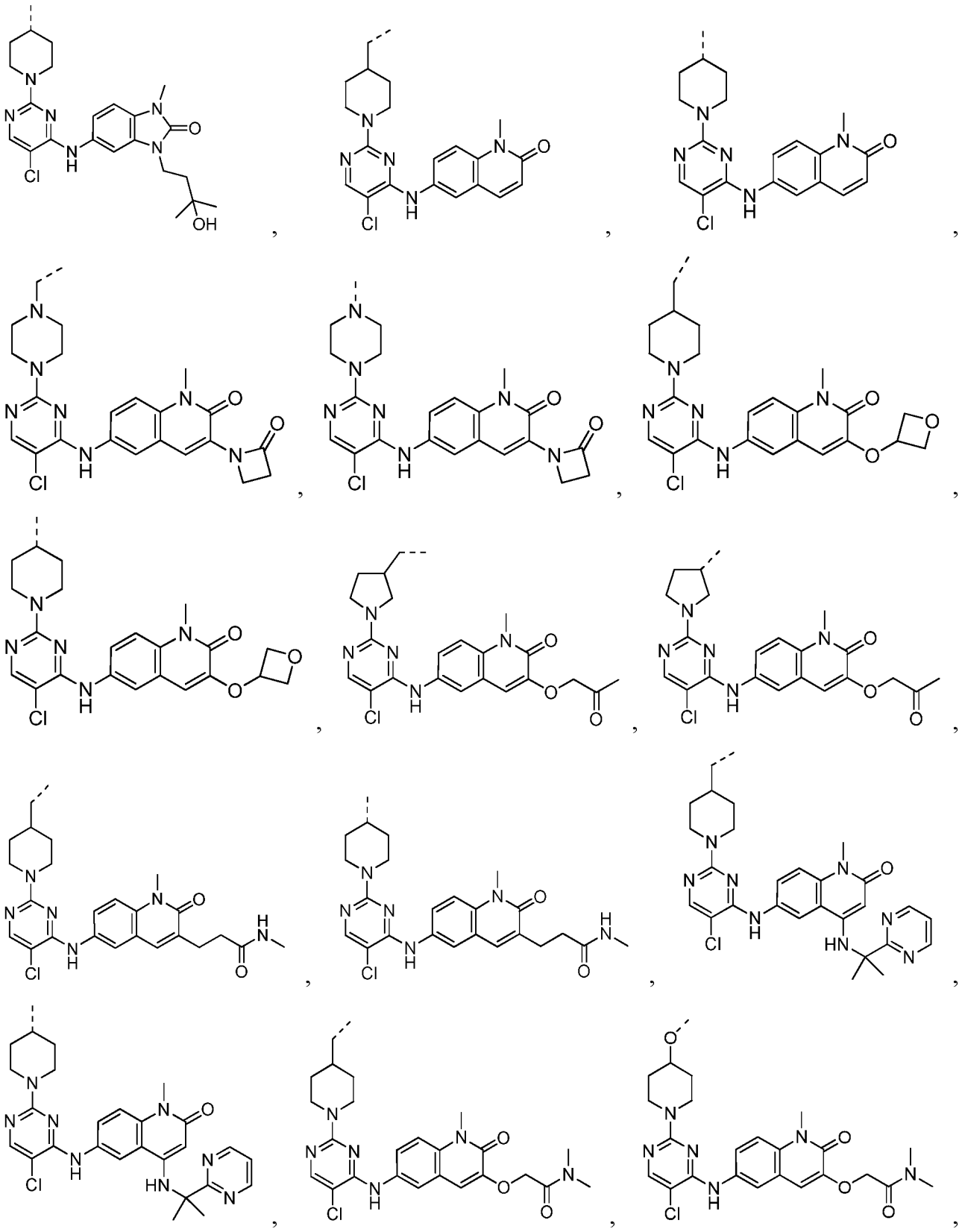


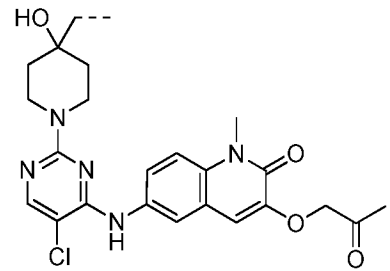
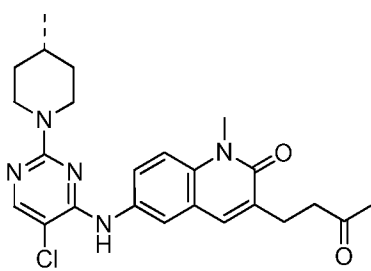
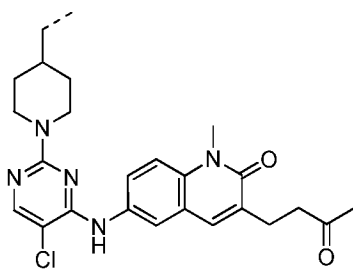
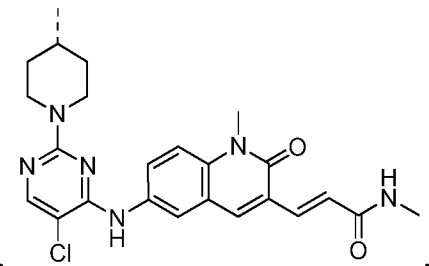
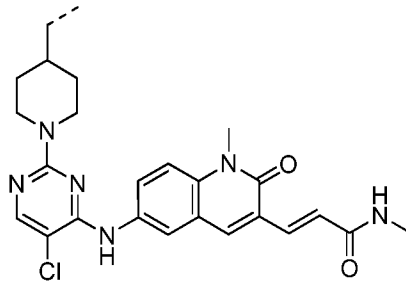
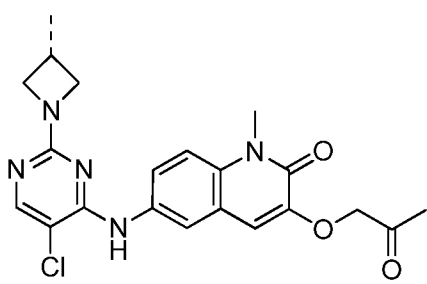
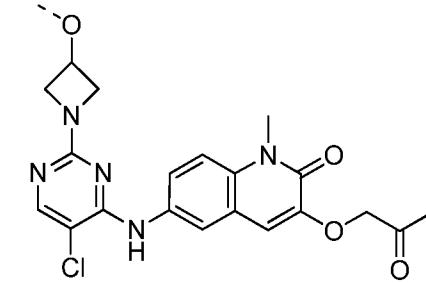
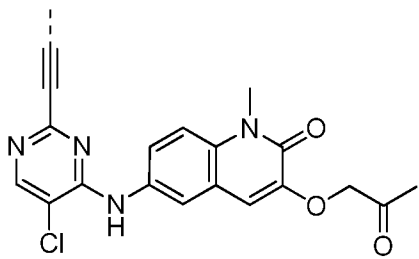
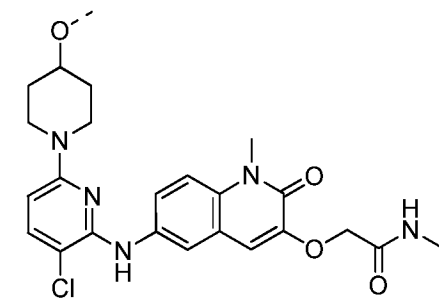
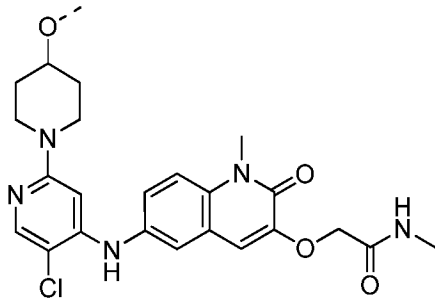
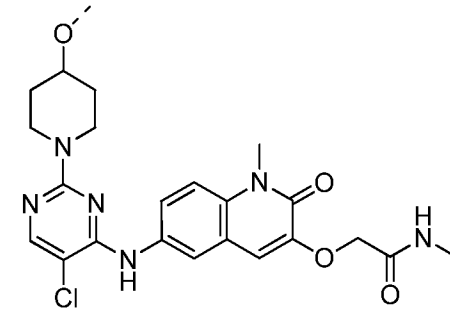
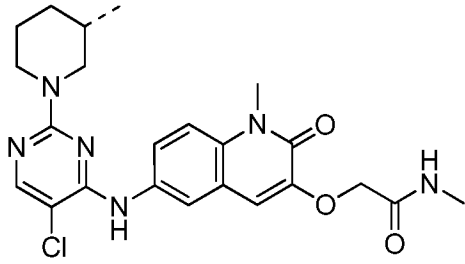
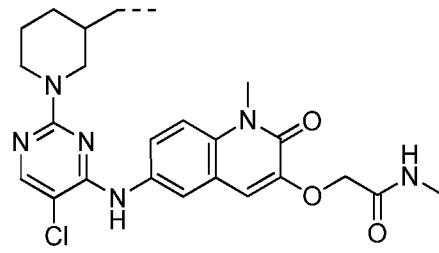
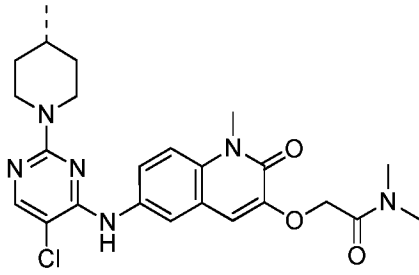


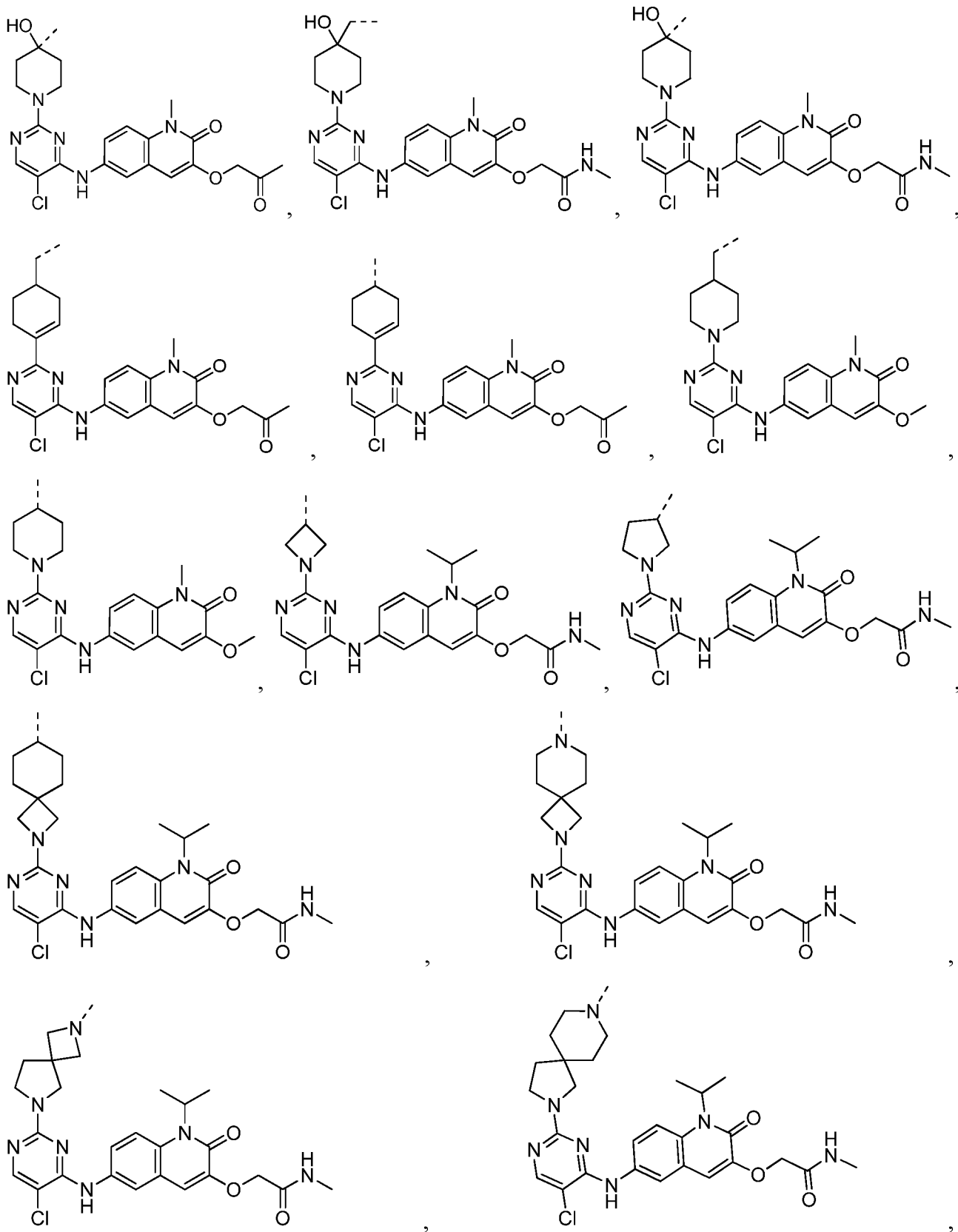


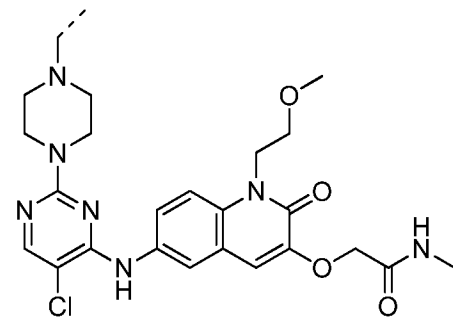
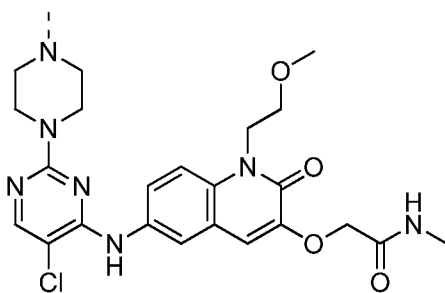
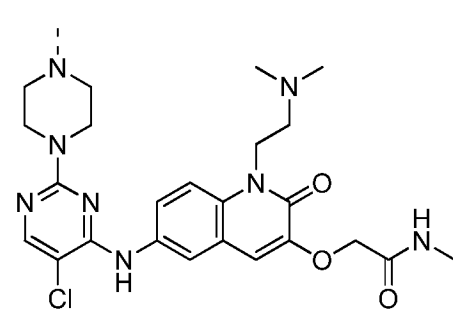
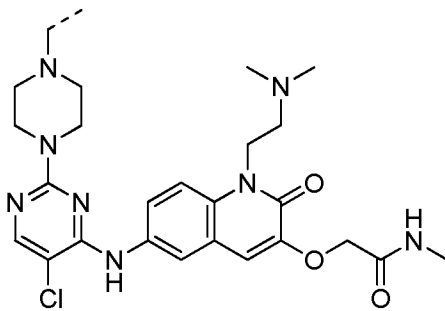
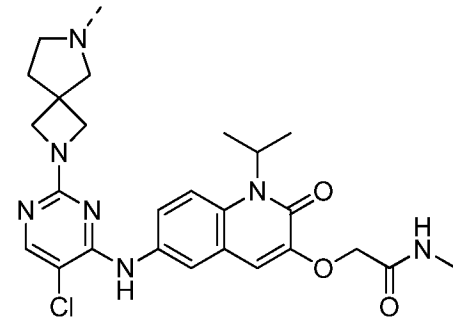
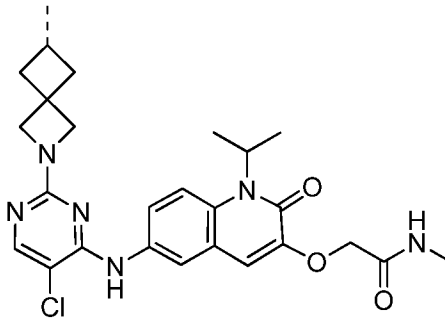
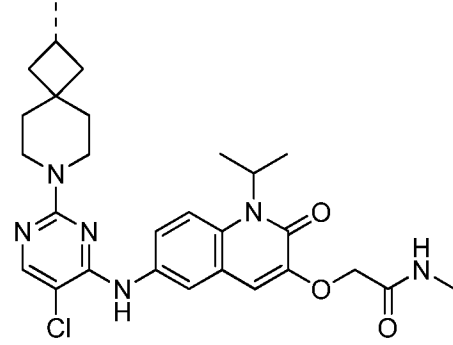
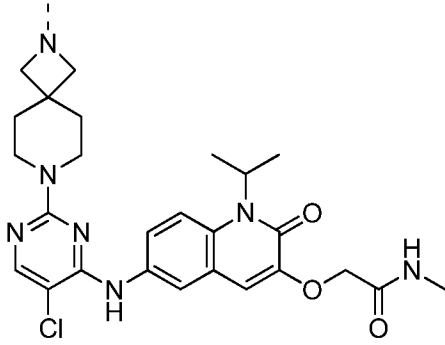
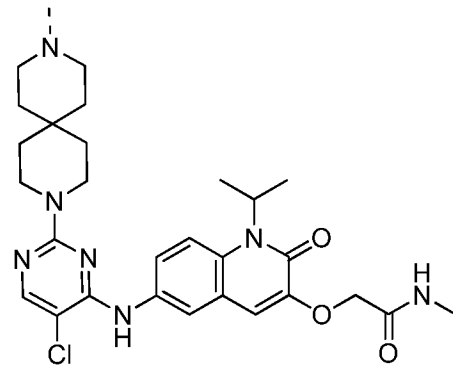
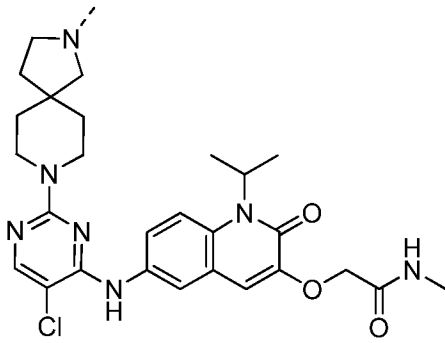


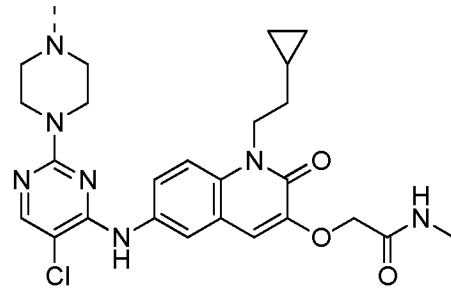
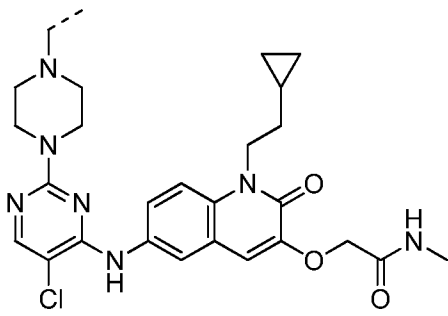
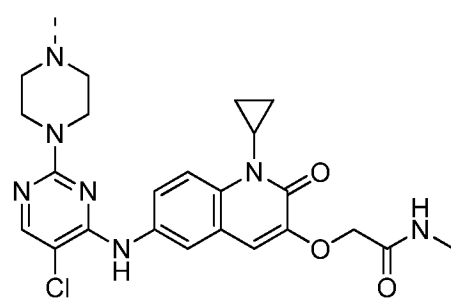
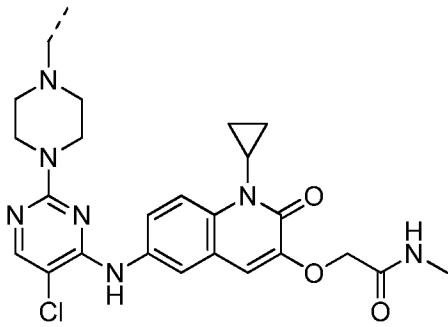
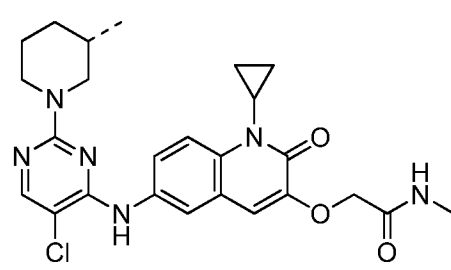
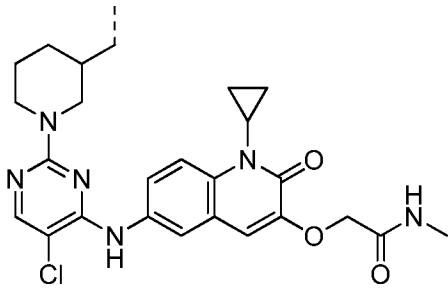
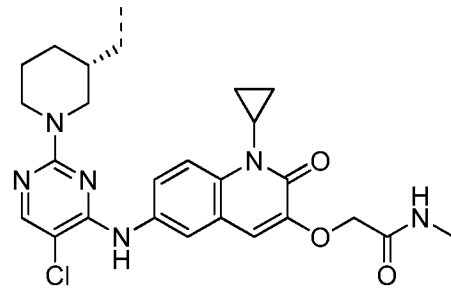
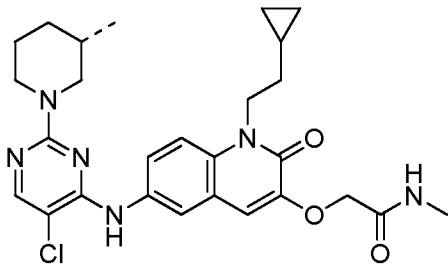
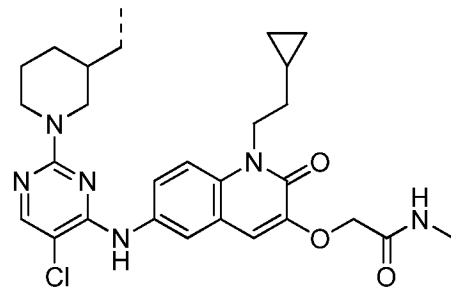
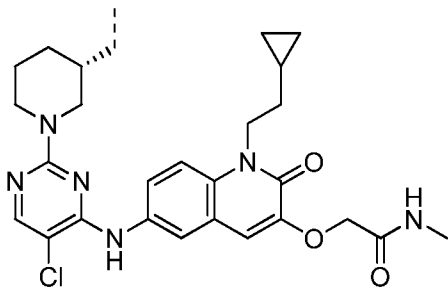


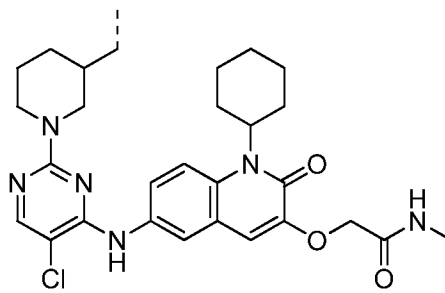
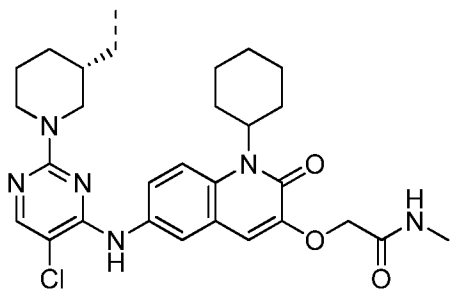
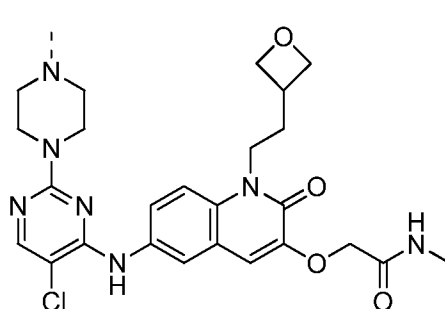
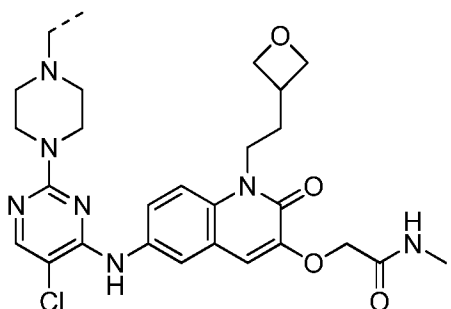
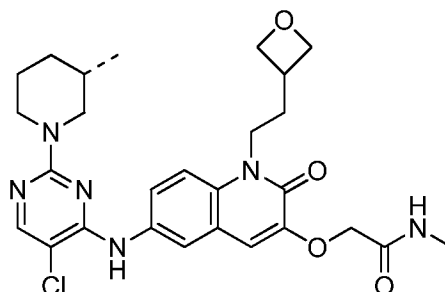
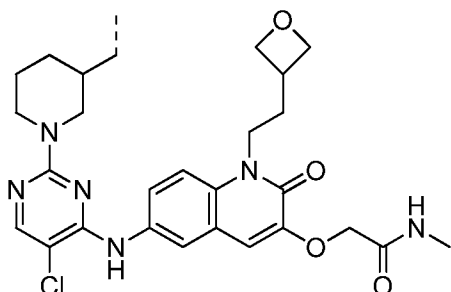
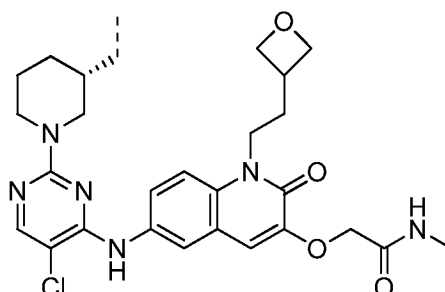
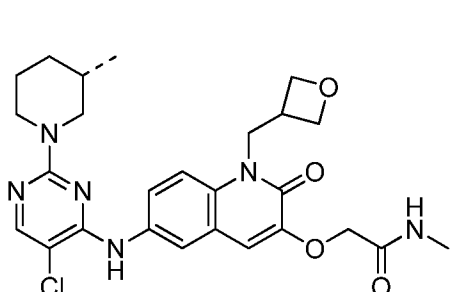
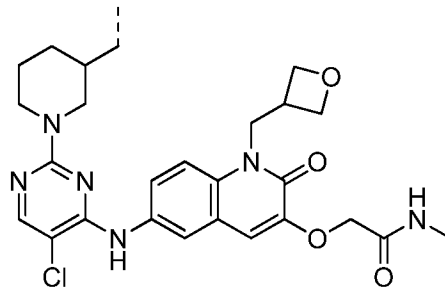
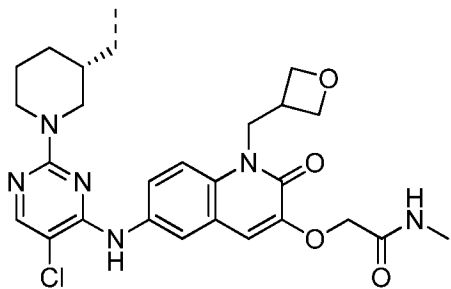
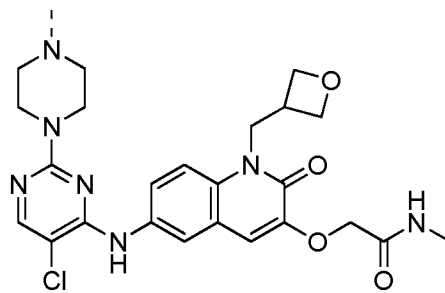
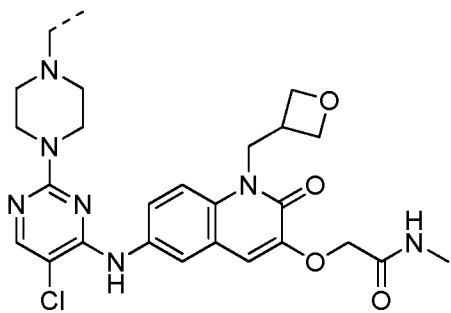


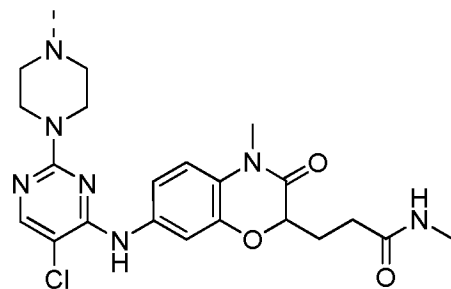
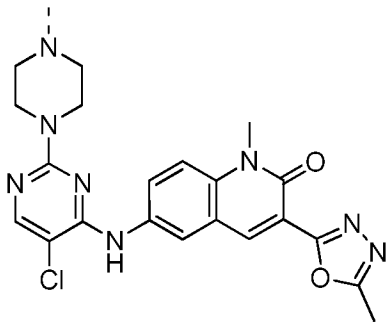
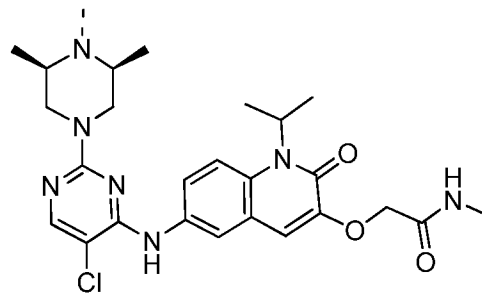
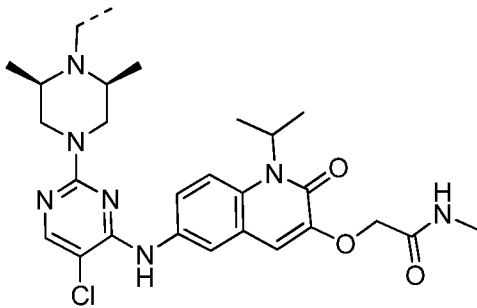
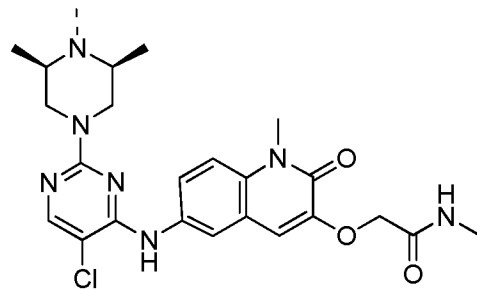
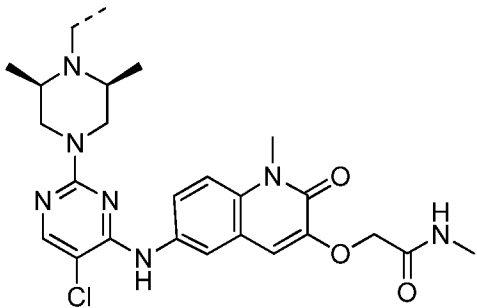
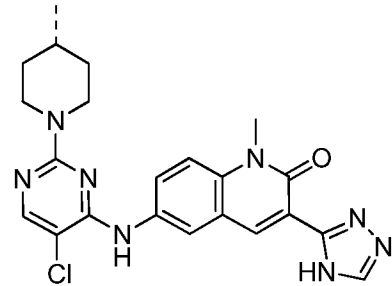
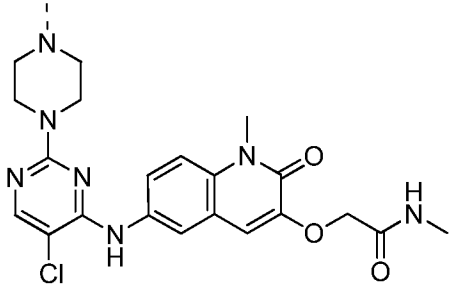
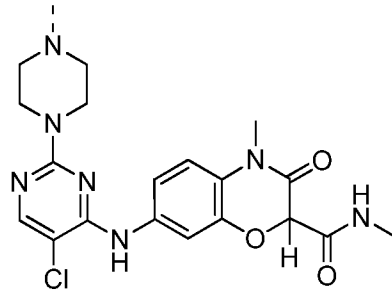
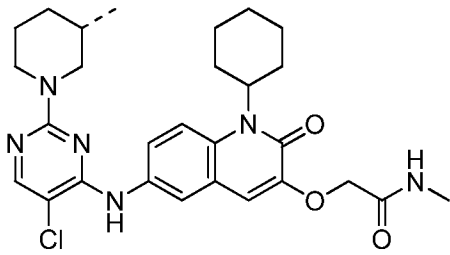


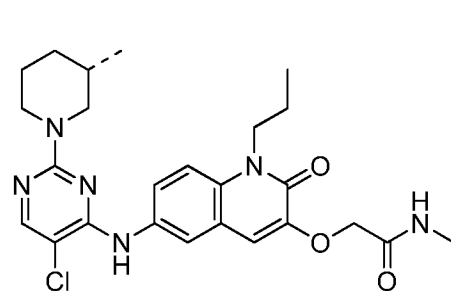
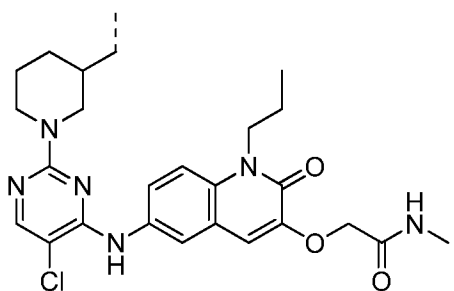
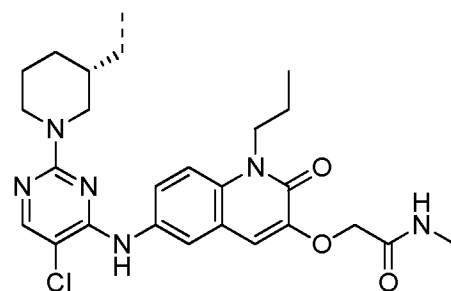
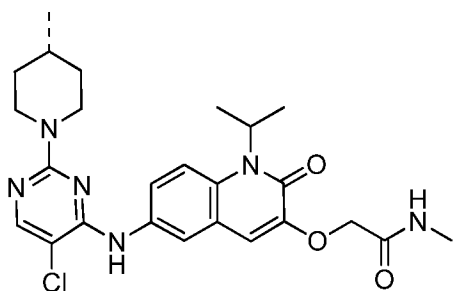
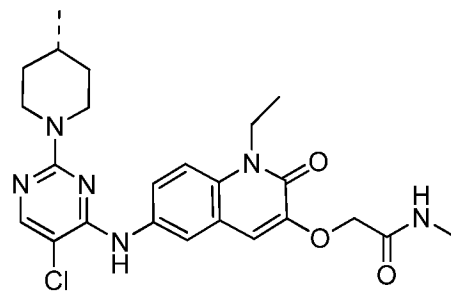
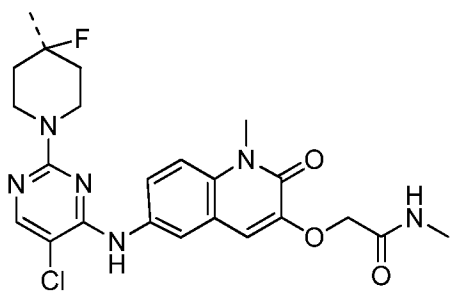
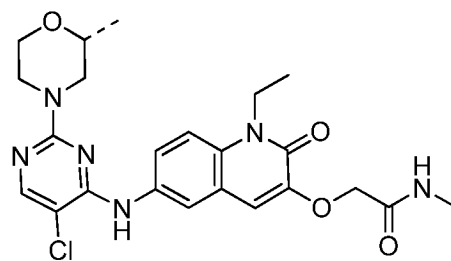
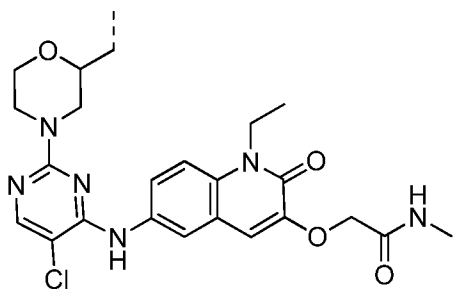
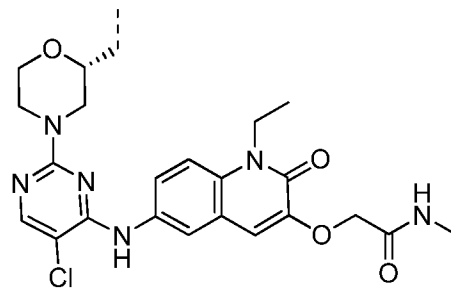
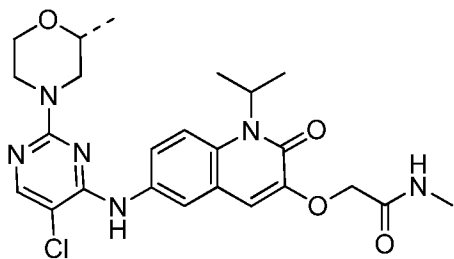
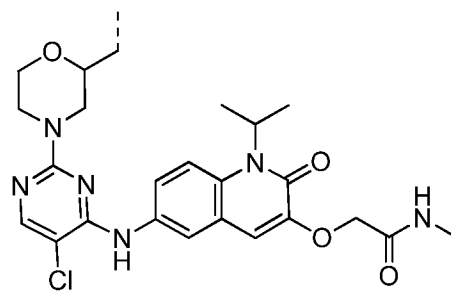
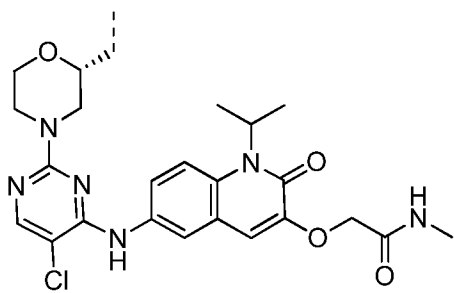


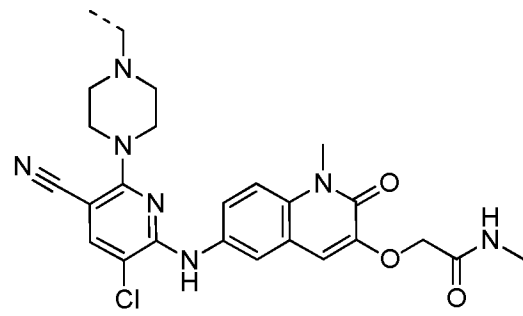
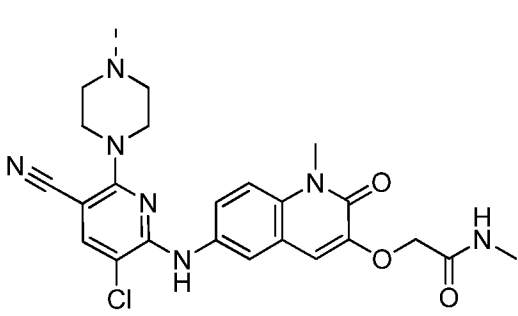
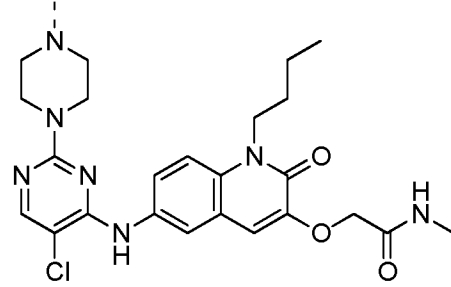
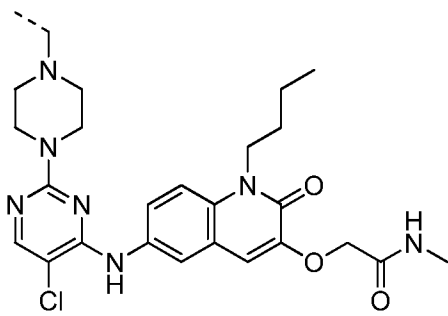
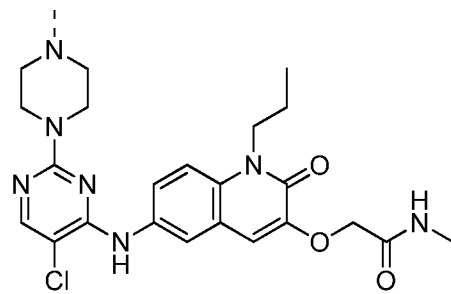
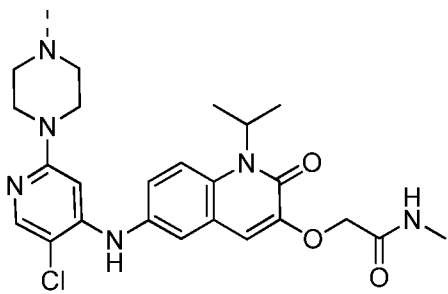
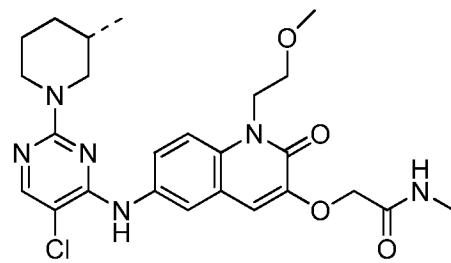
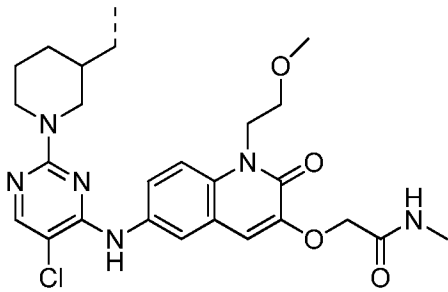
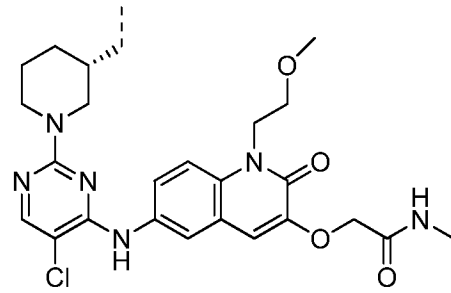
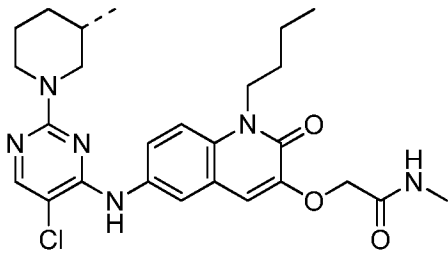
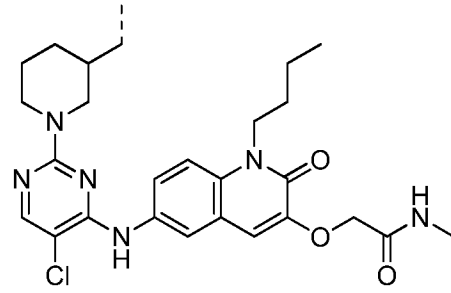
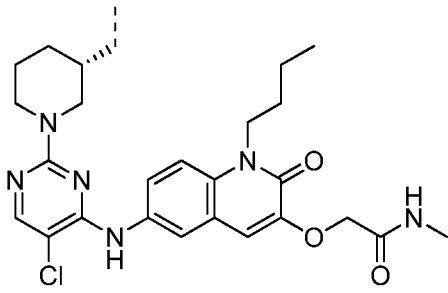


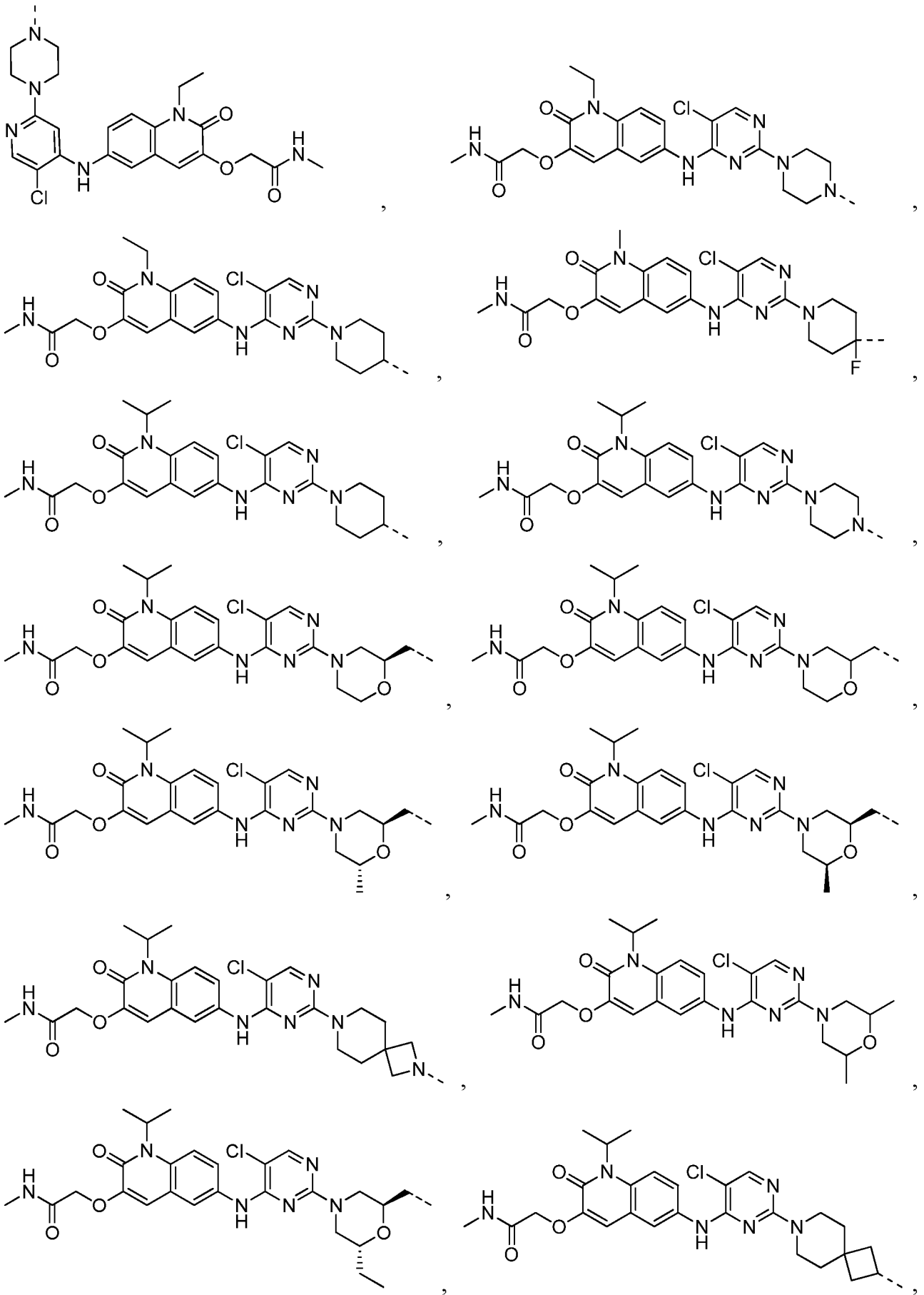


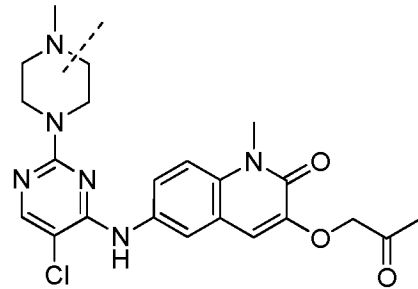
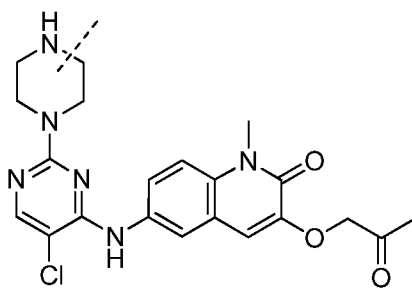
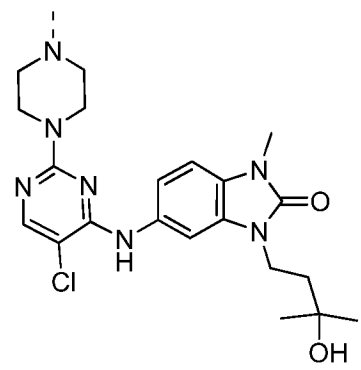
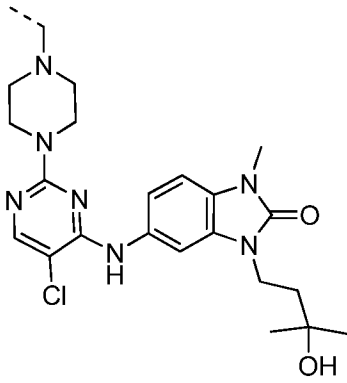
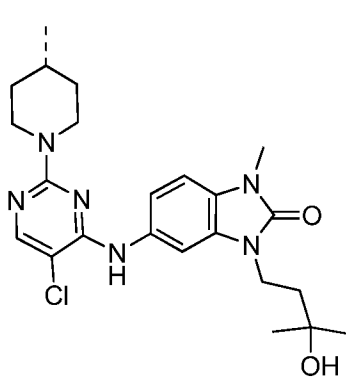
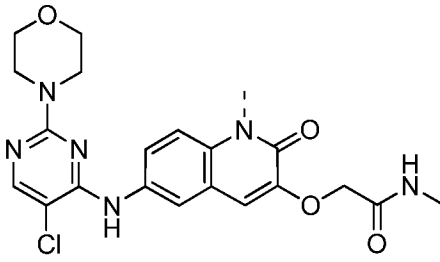
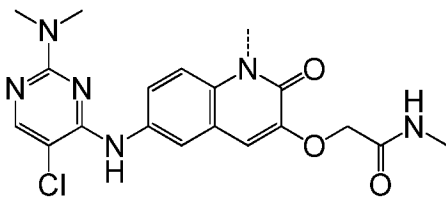
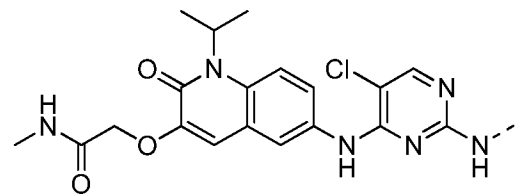
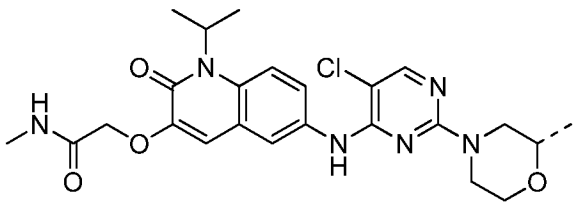
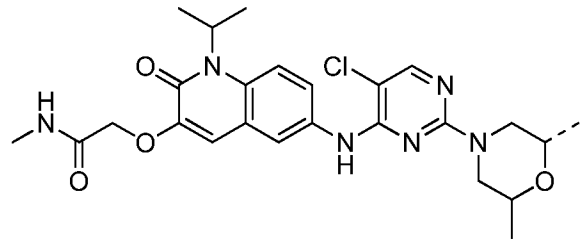
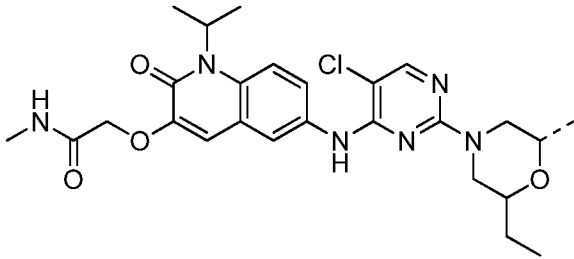
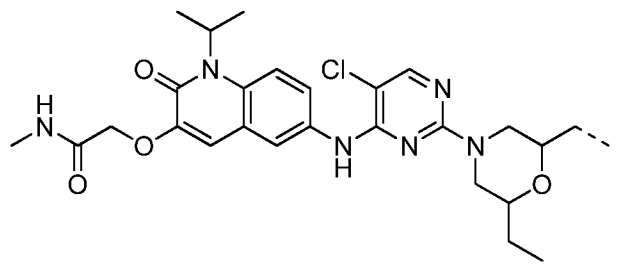
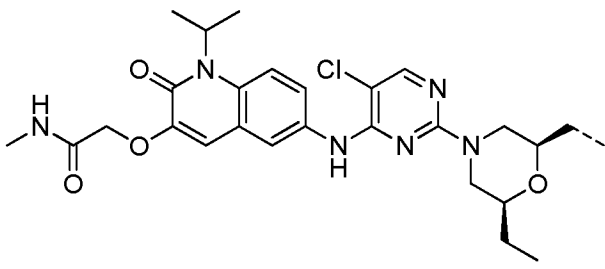


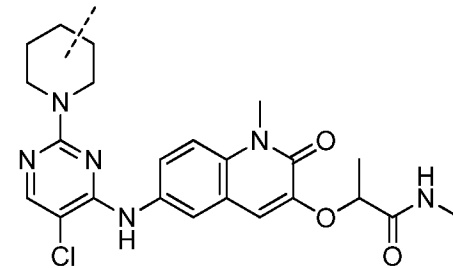
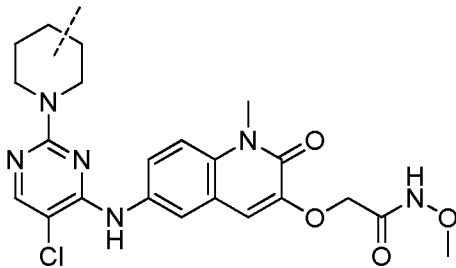
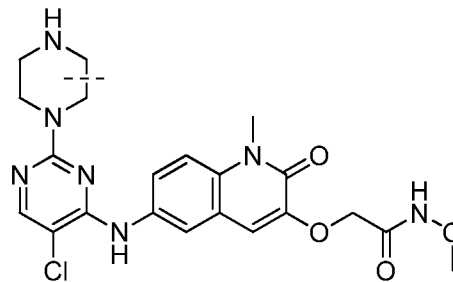
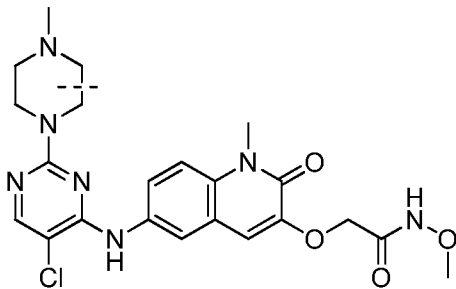
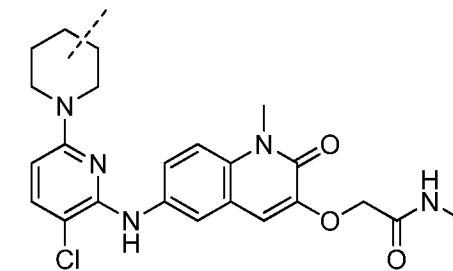
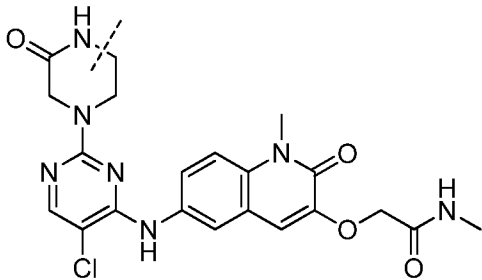
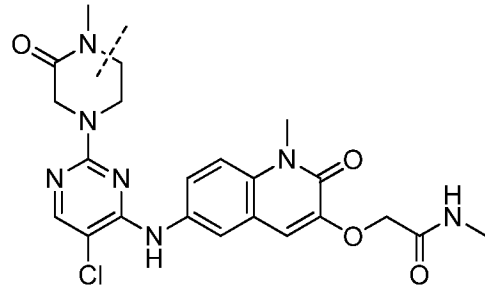
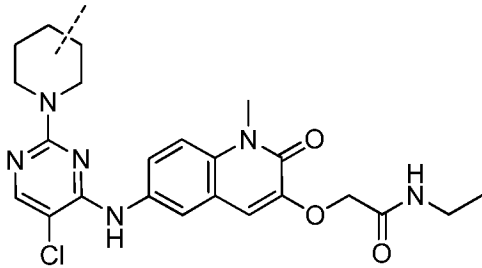
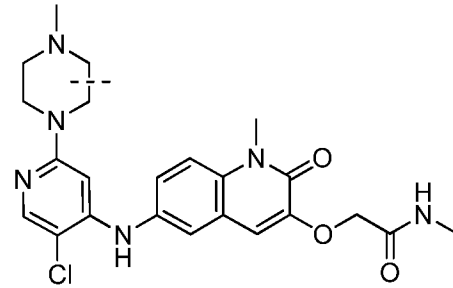
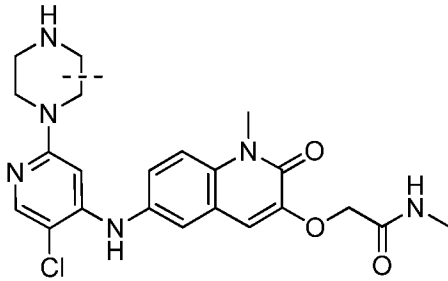
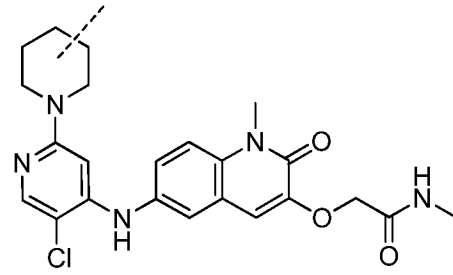
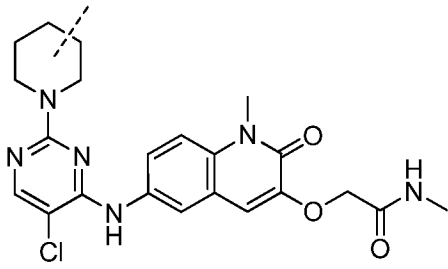


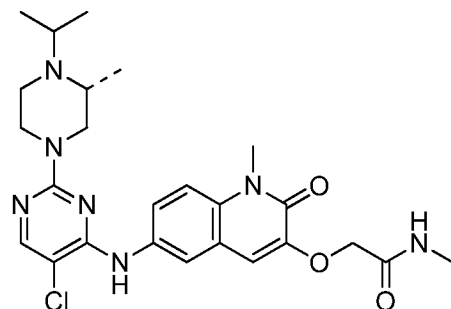
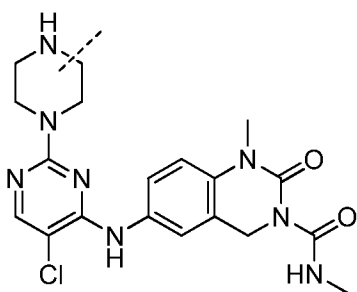
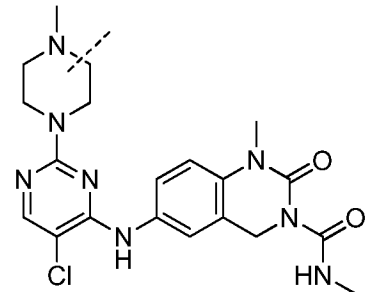
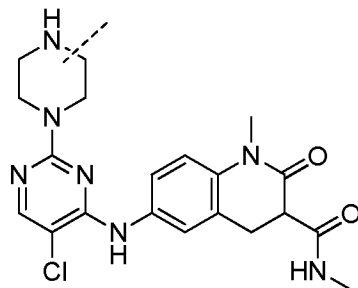
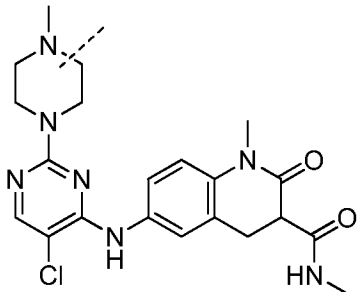
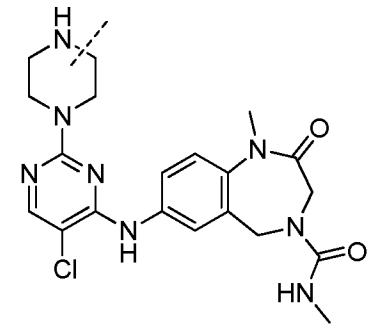
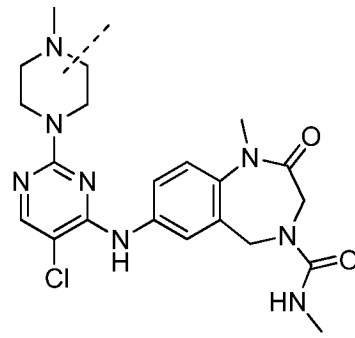
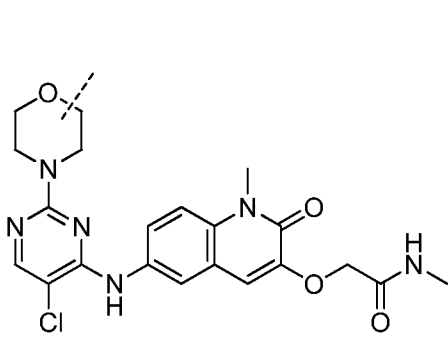
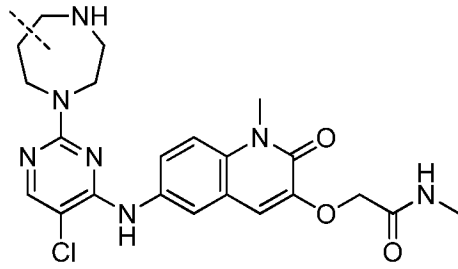
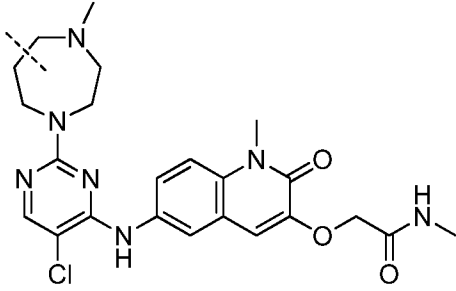
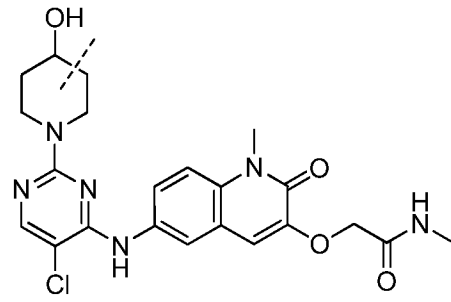
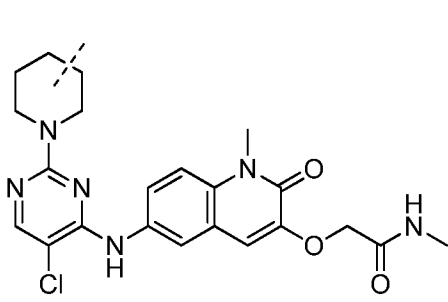


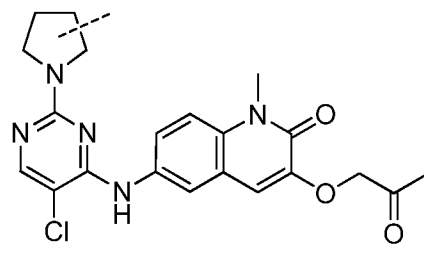
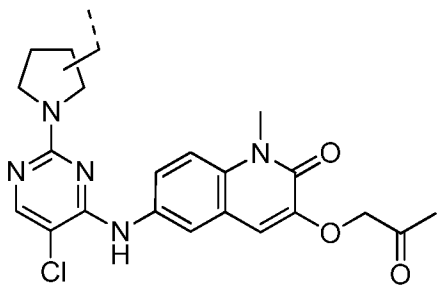
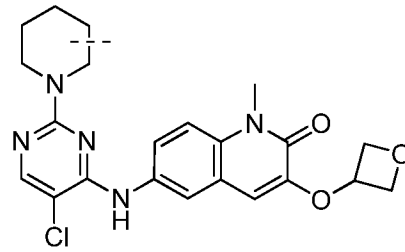
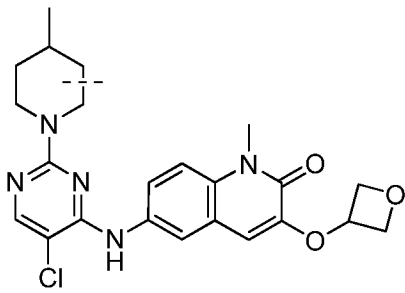
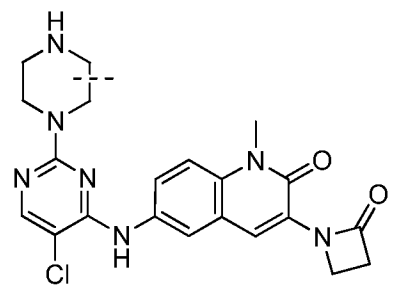
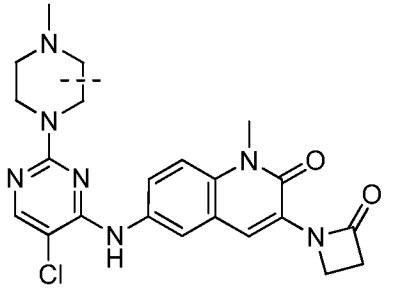
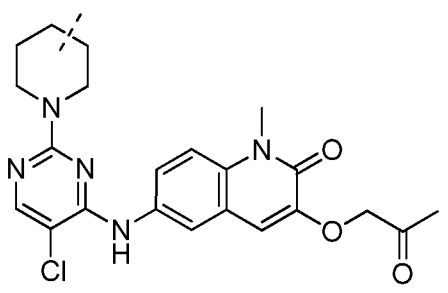
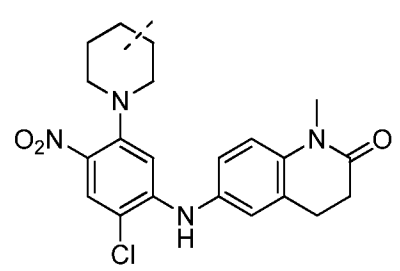
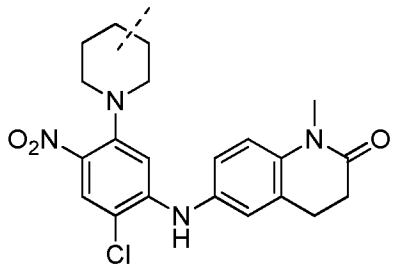
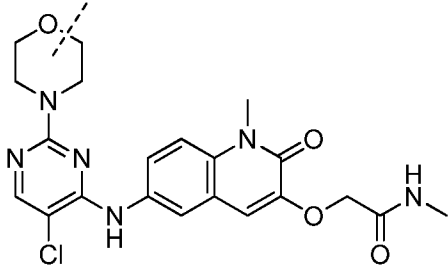
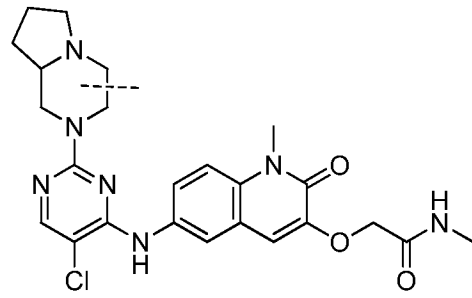
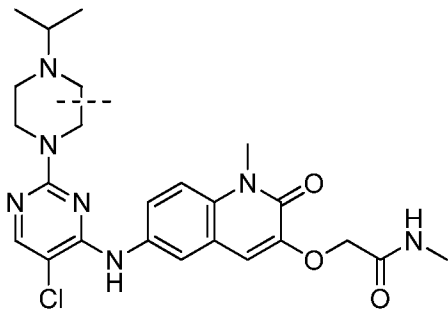


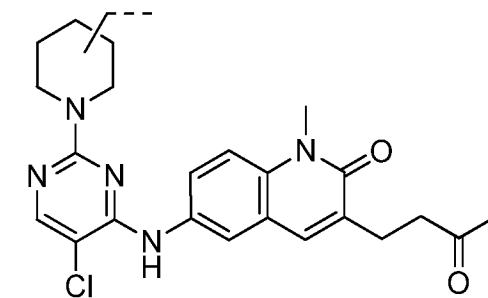
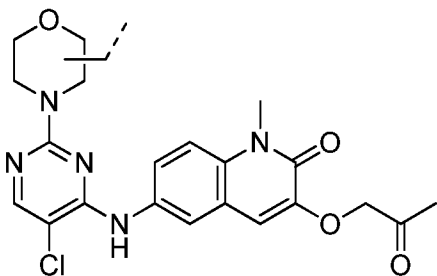
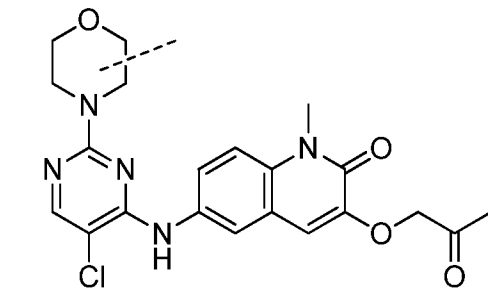
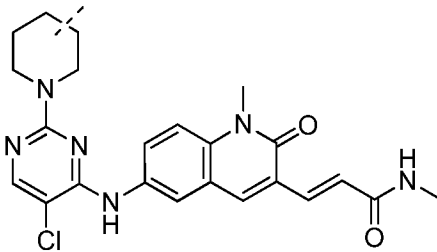
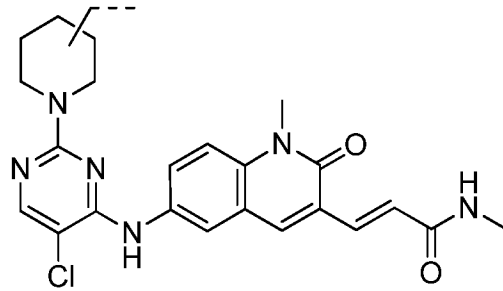
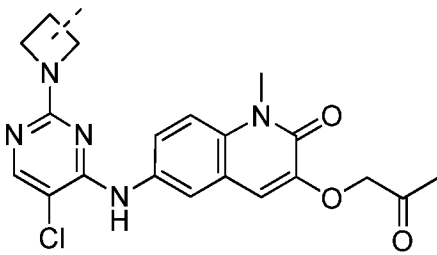
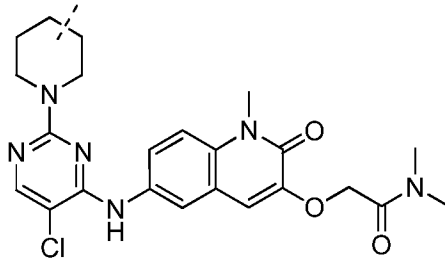
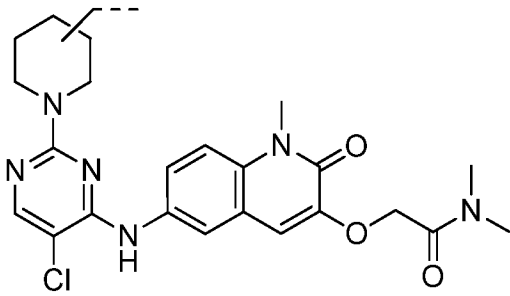
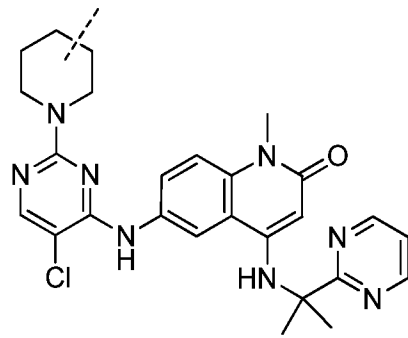
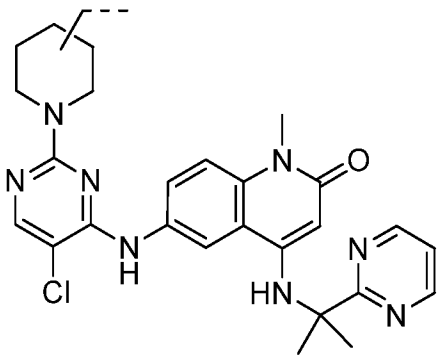


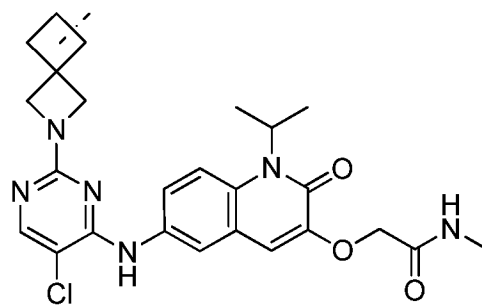
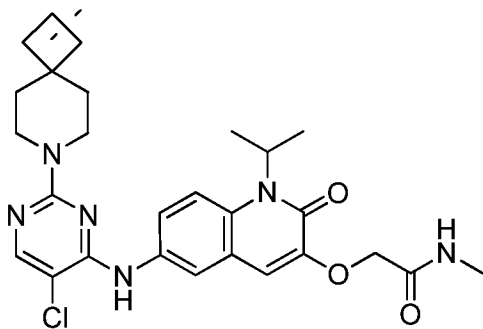
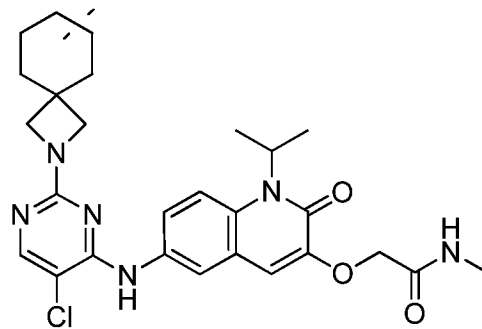
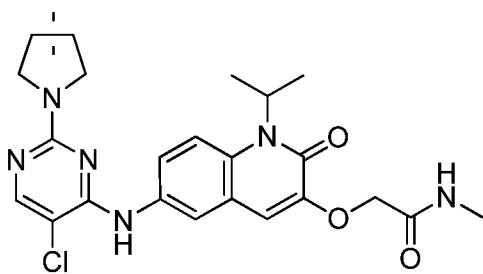
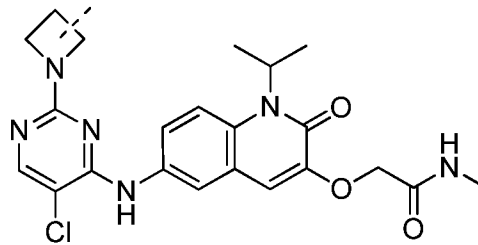
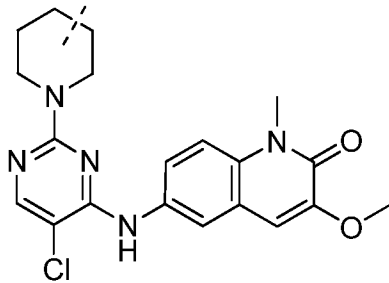
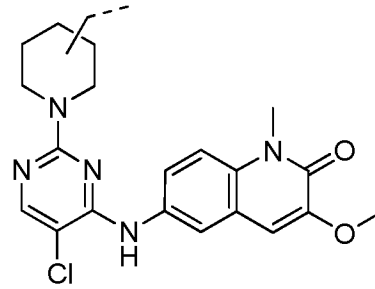
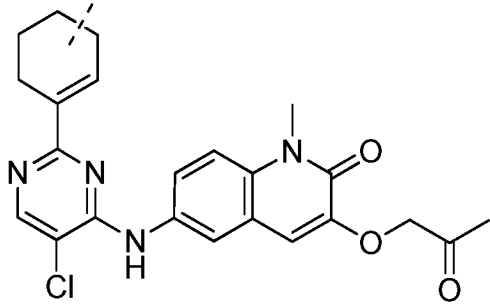
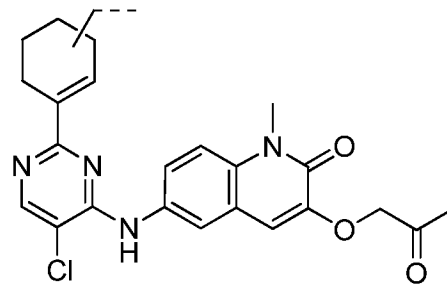
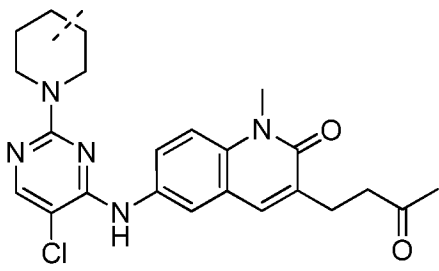


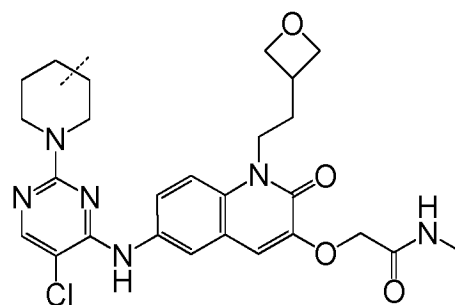
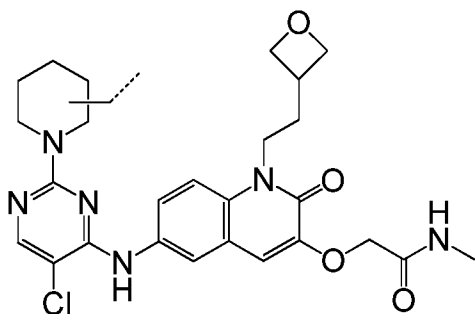
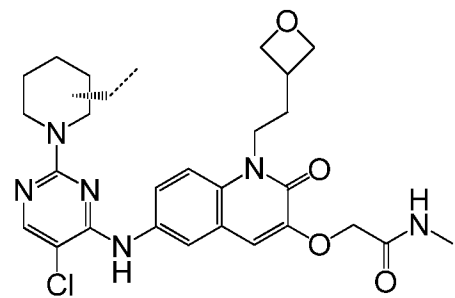
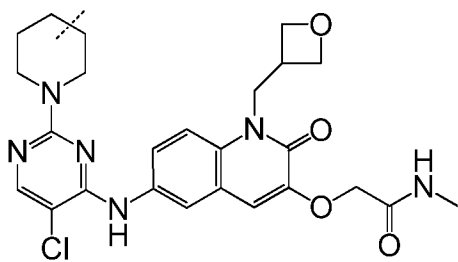
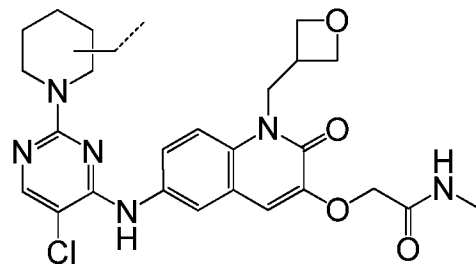
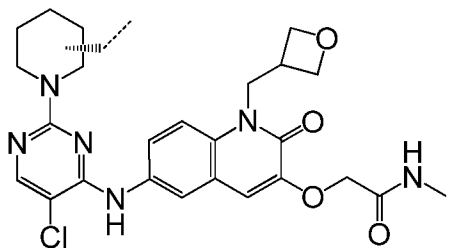
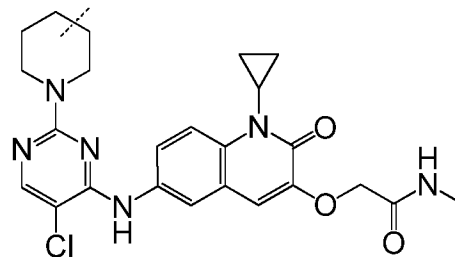
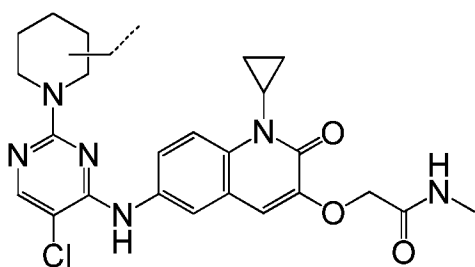
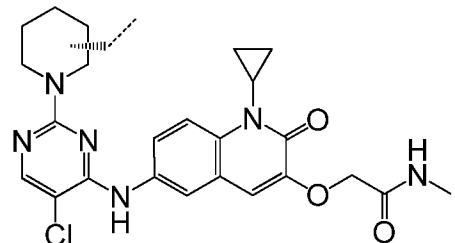
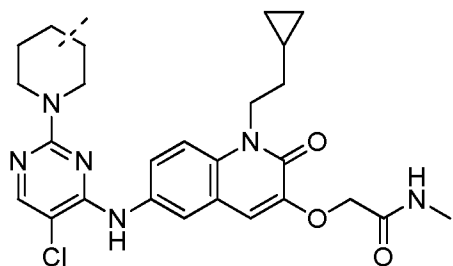
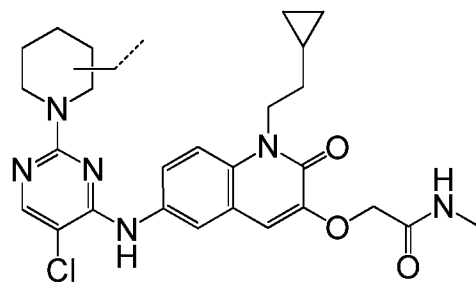
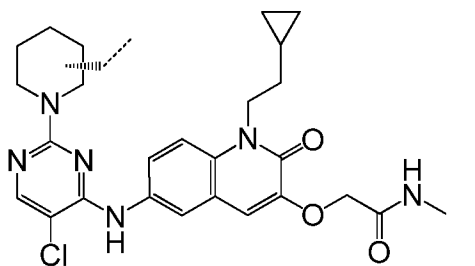


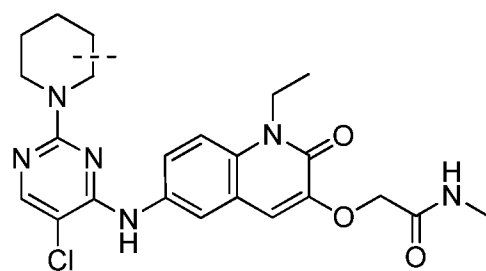
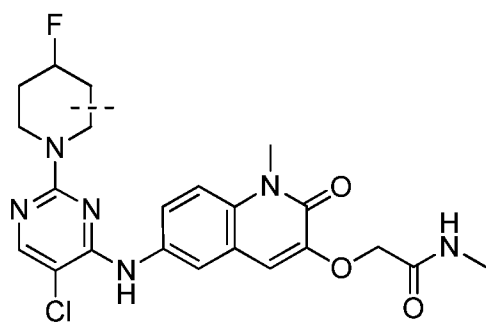
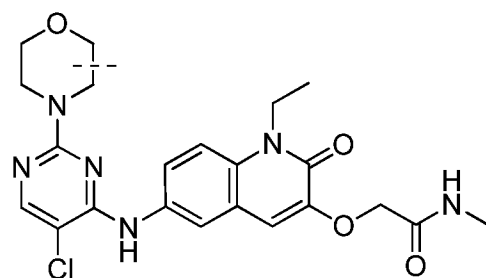
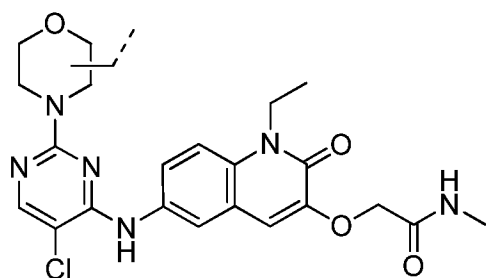
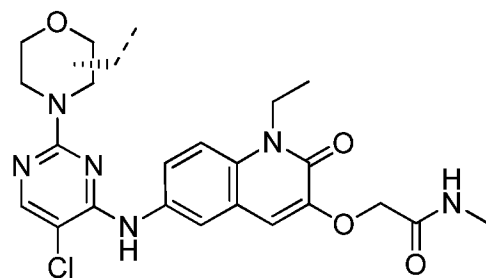
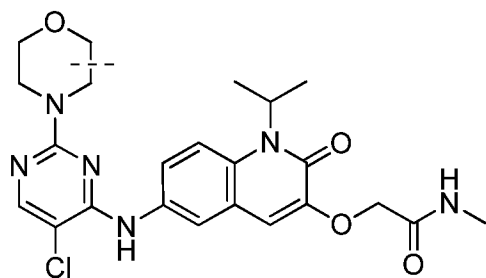
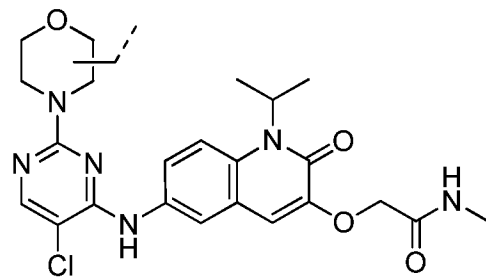
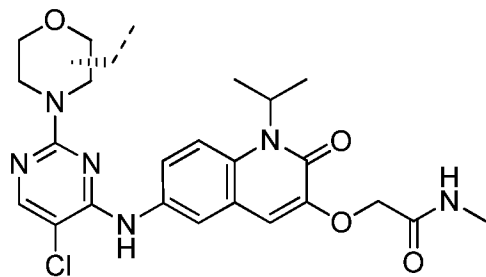
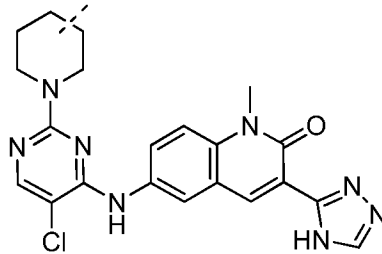
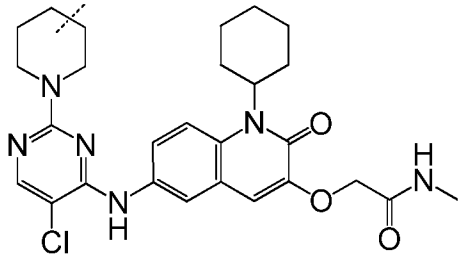
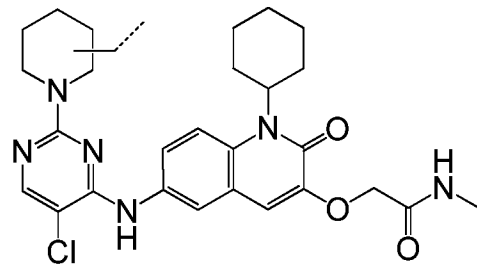
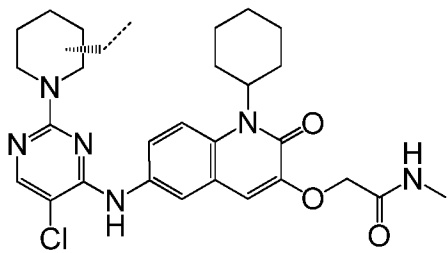


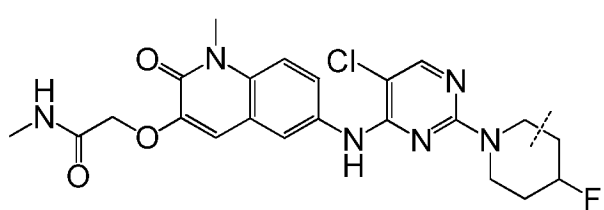
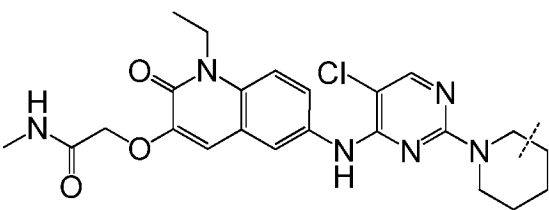
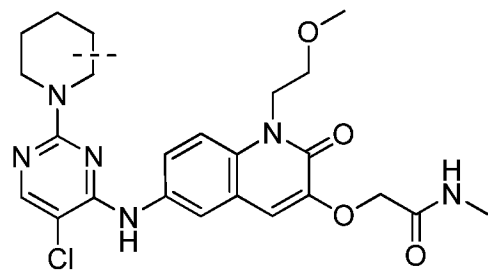
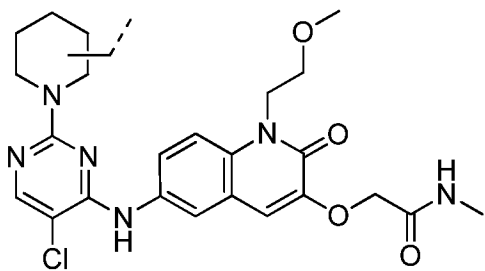
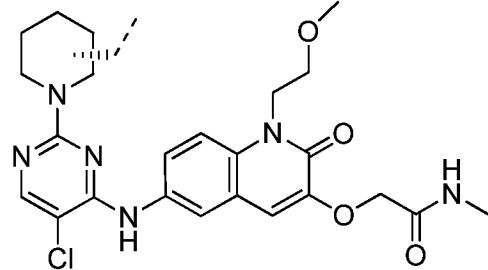
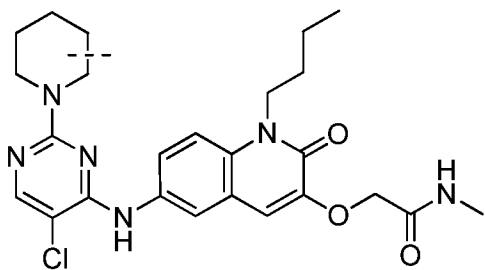
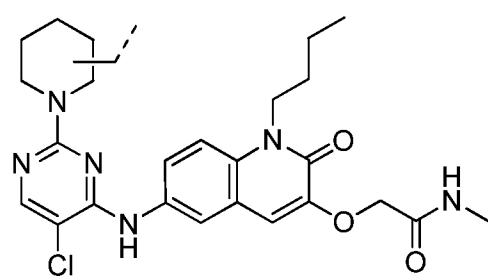
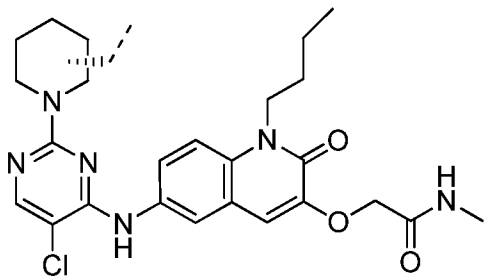
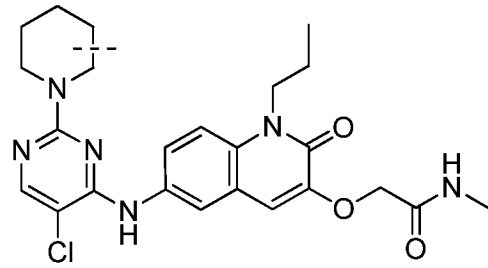
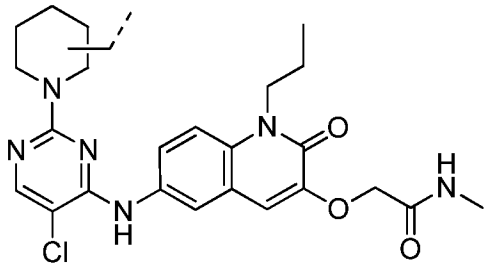
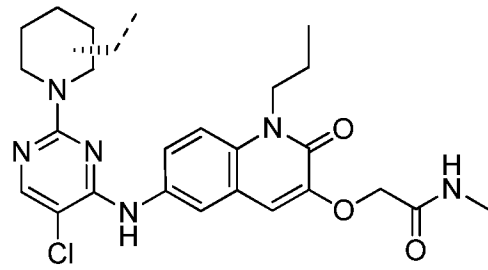
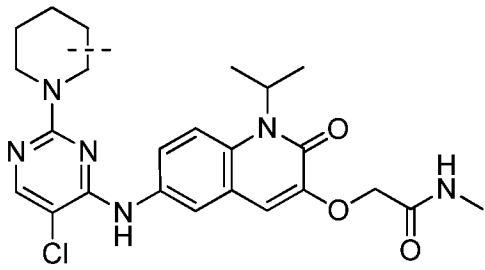


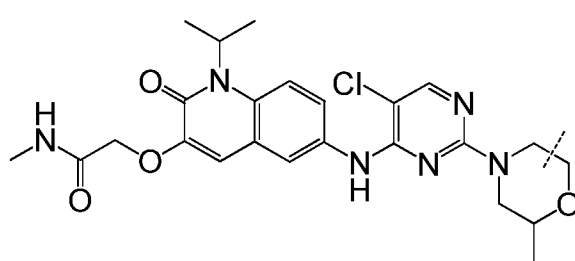
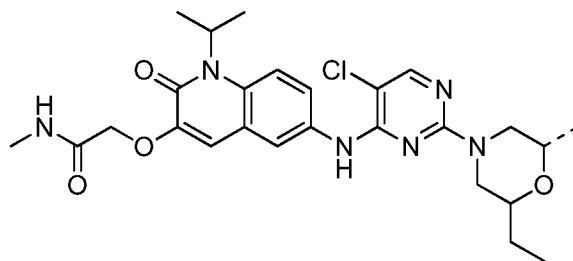
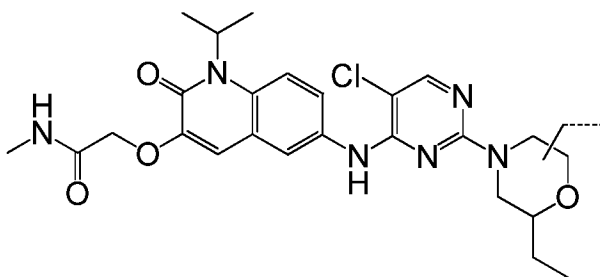
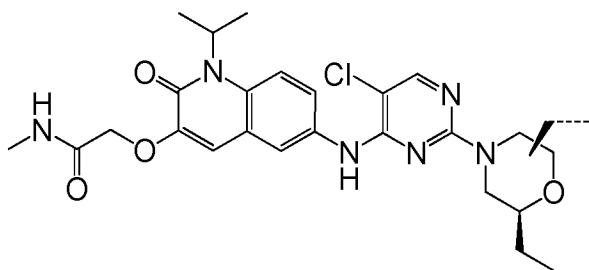
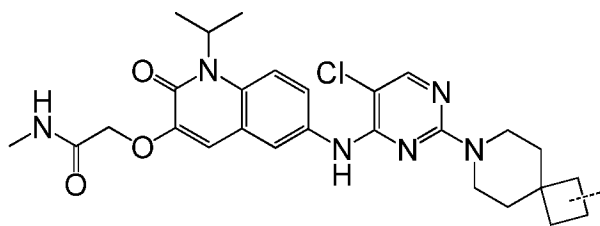
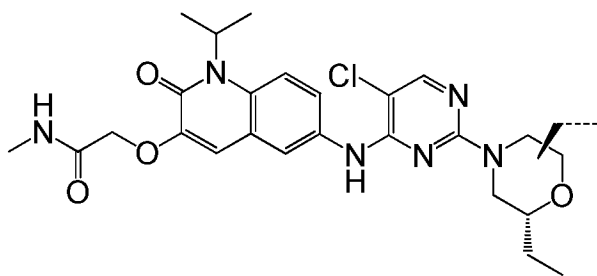
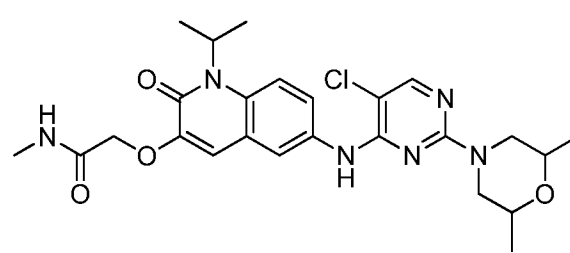
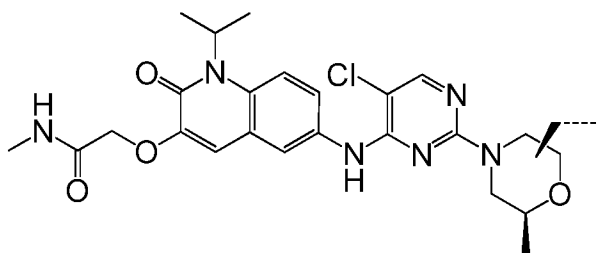
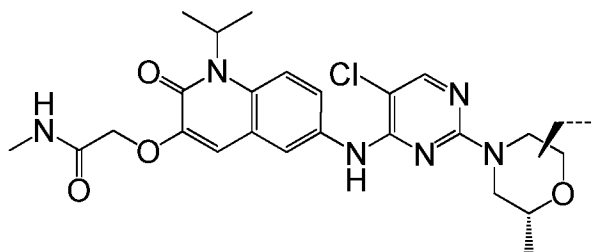
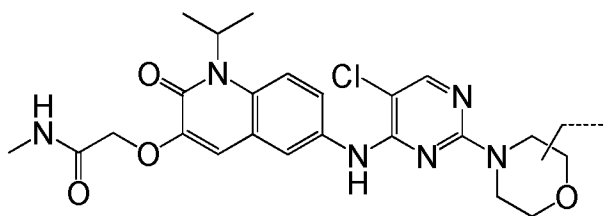
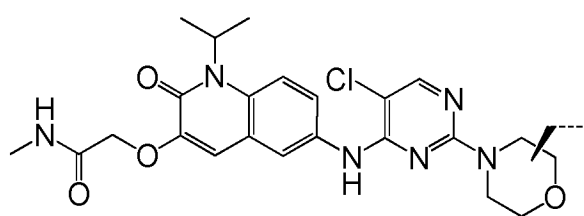
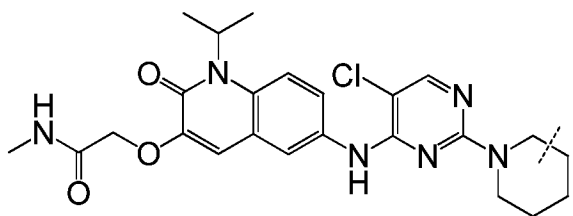


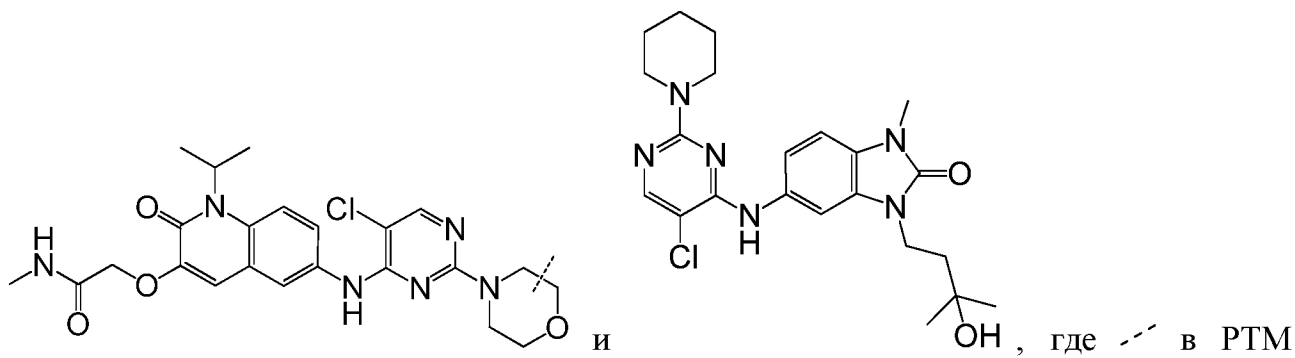







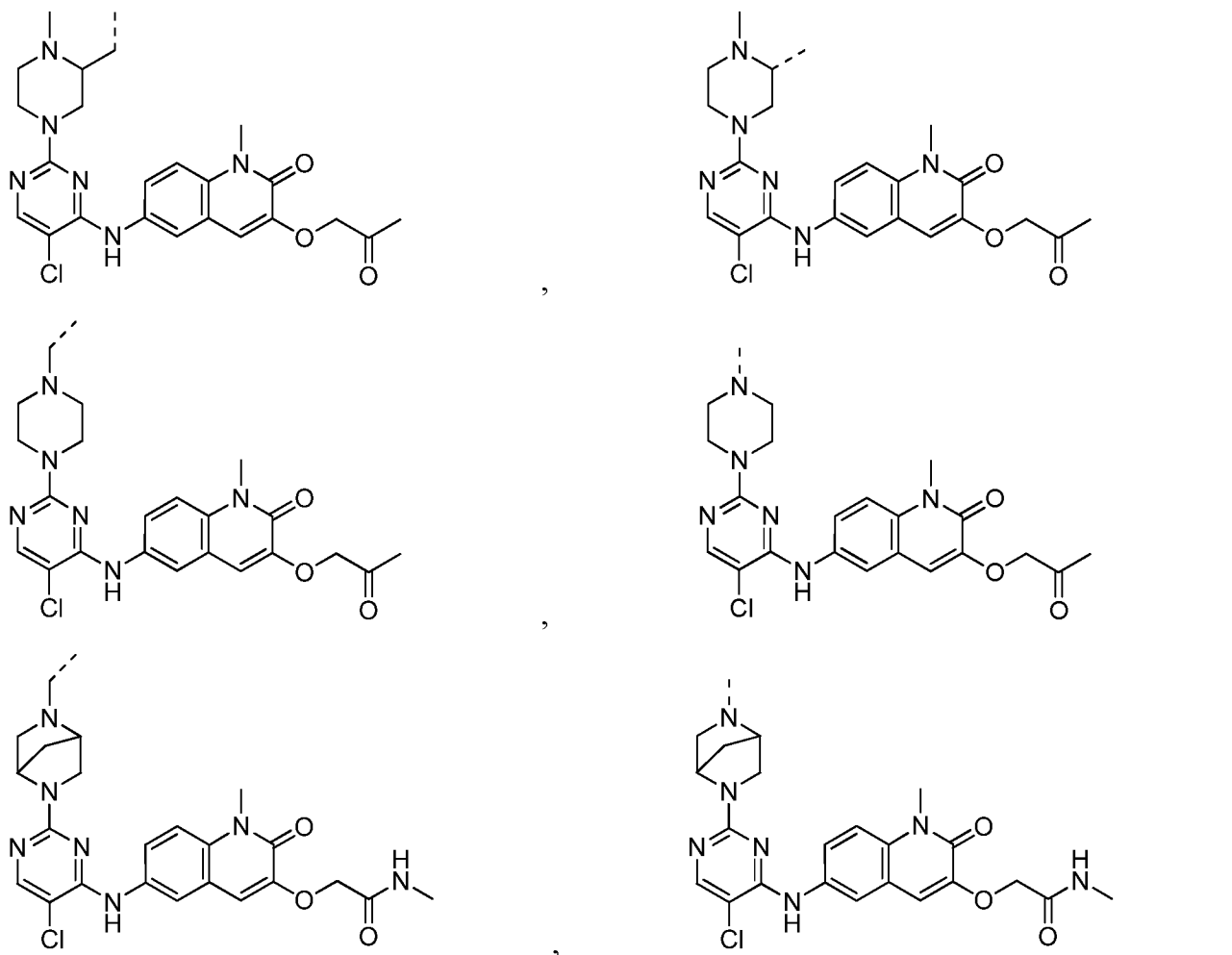


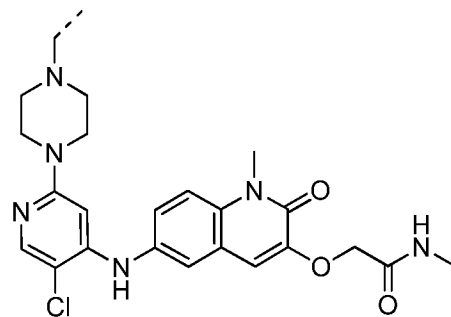
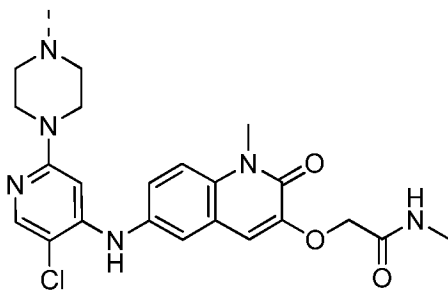
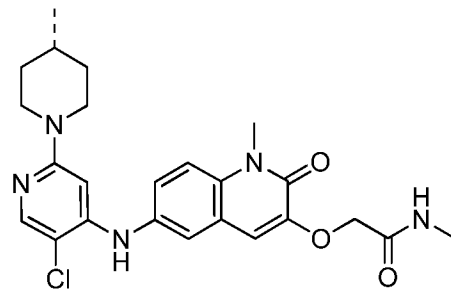
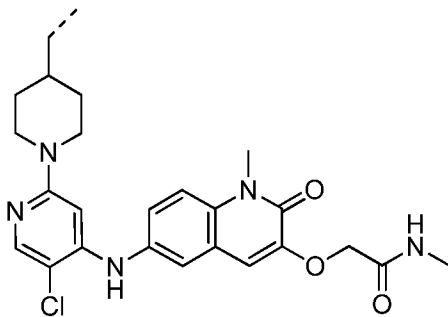
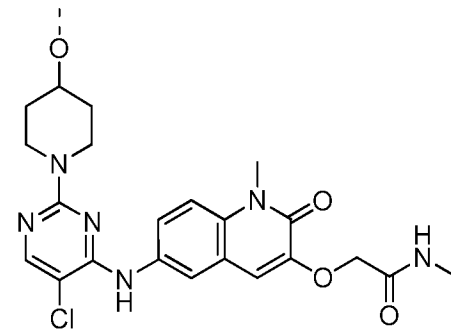
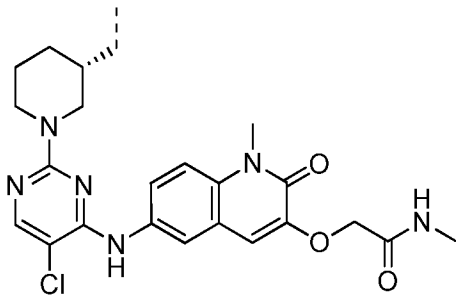
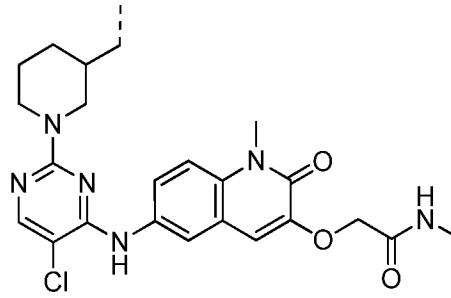
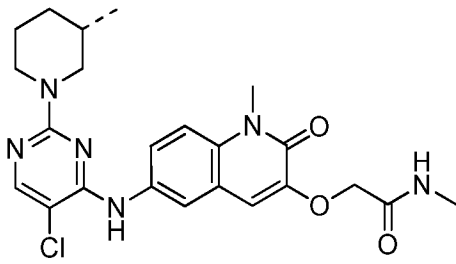
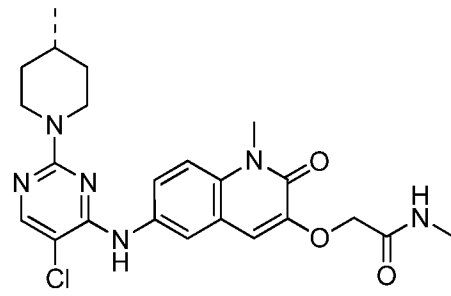
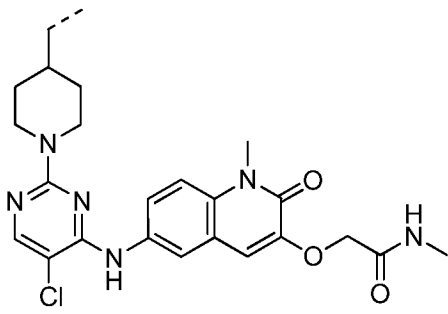


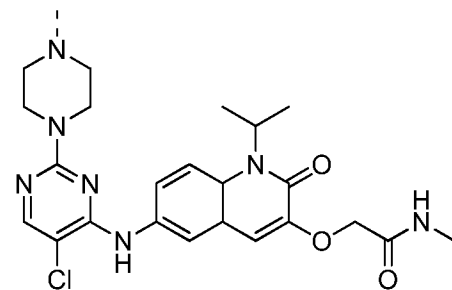
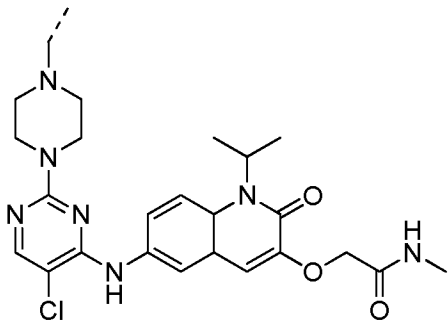
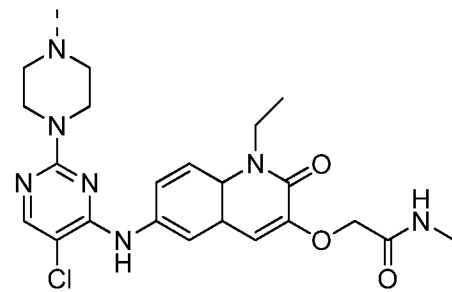
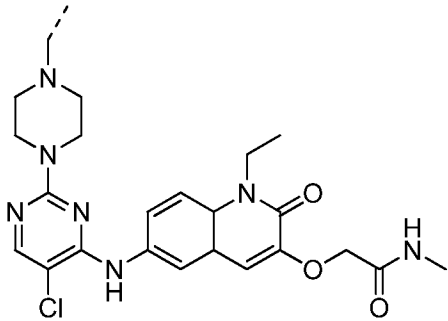
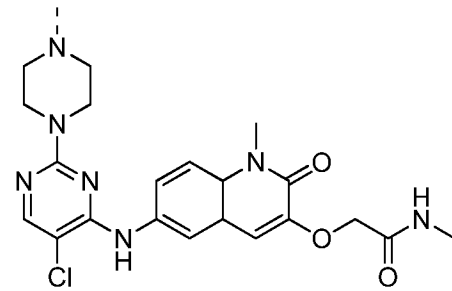
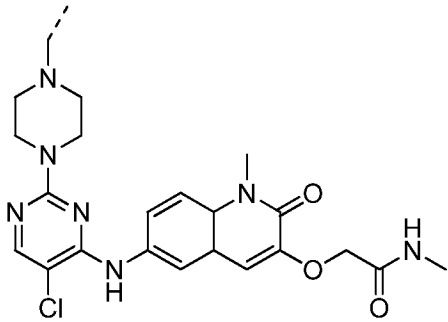
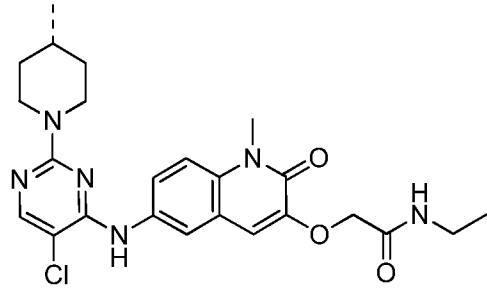
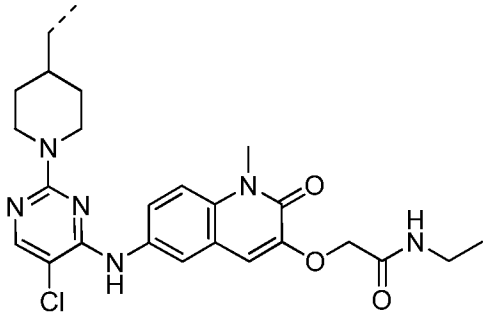
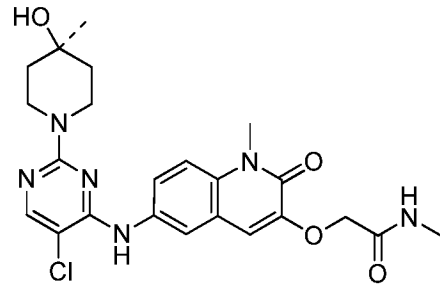
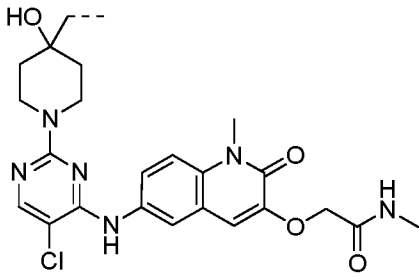


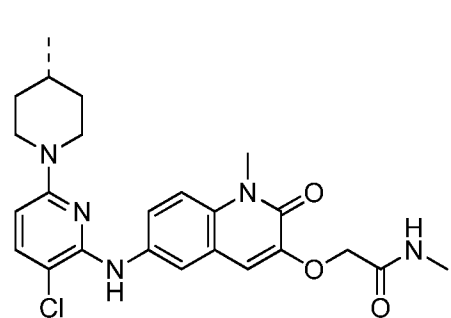
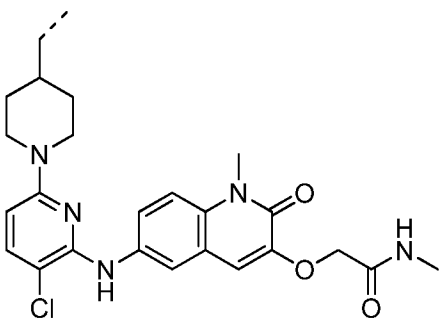
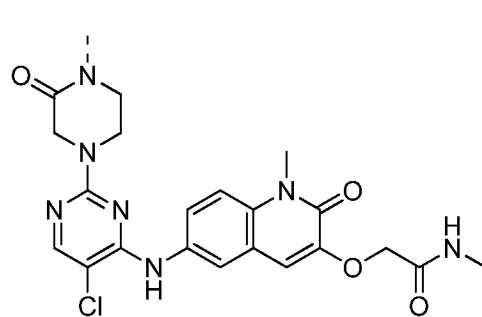
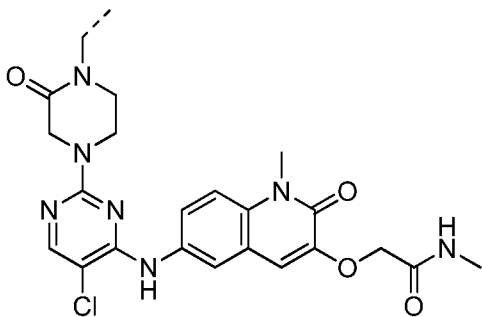
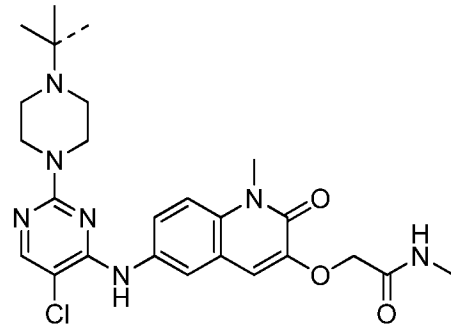
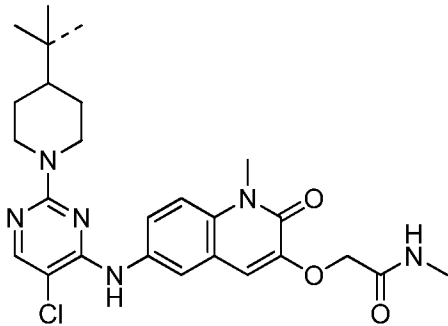
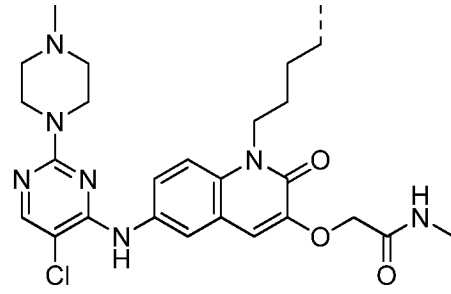
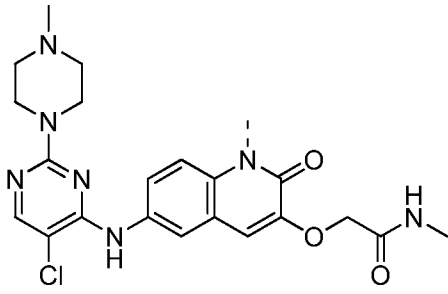
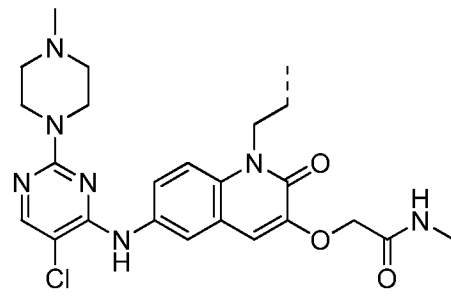
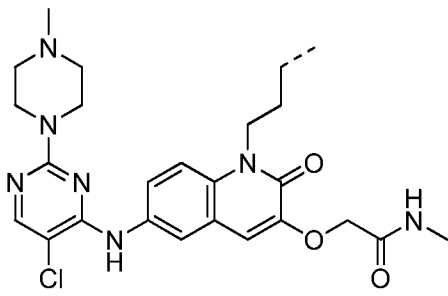
указывает на точку присоединения к линкерной группе (L) или ULM, а  представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

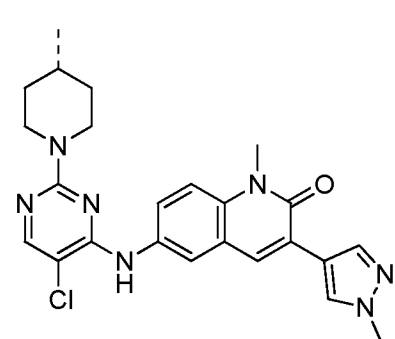
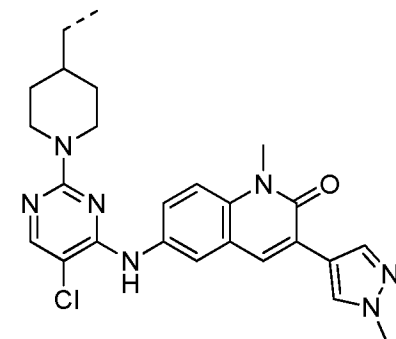
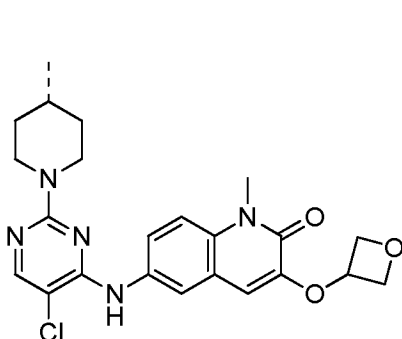
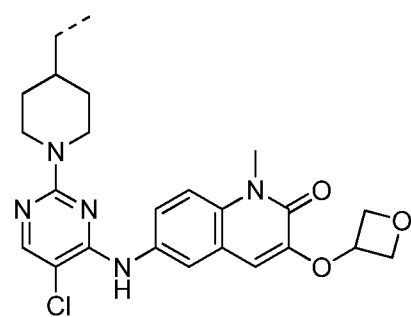
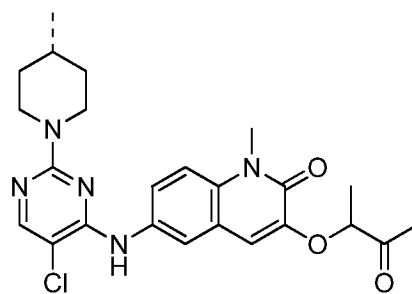
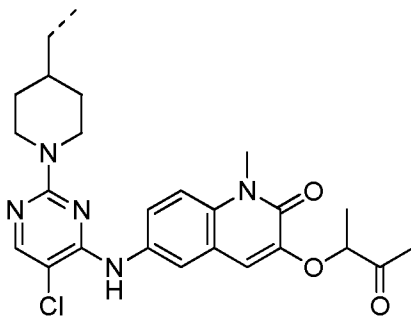
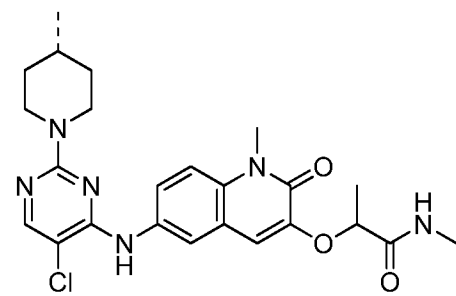
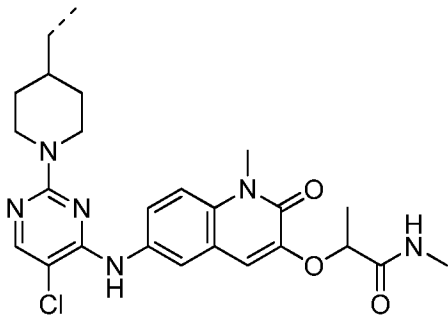
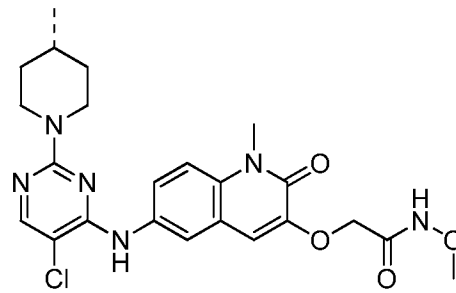
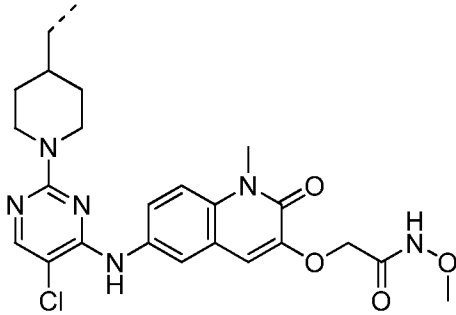
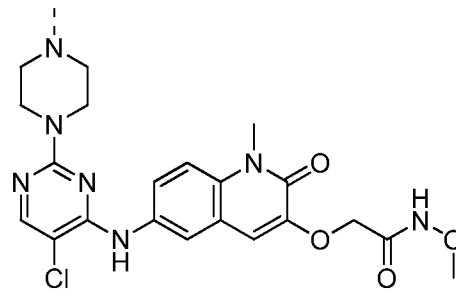
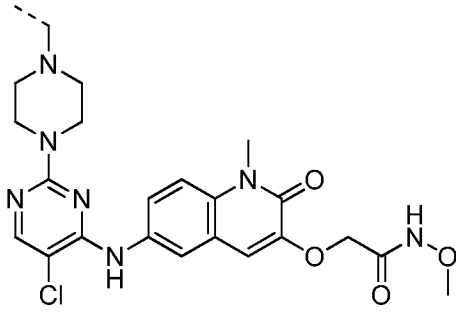
[00238] В любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе, РТМ выбран из:

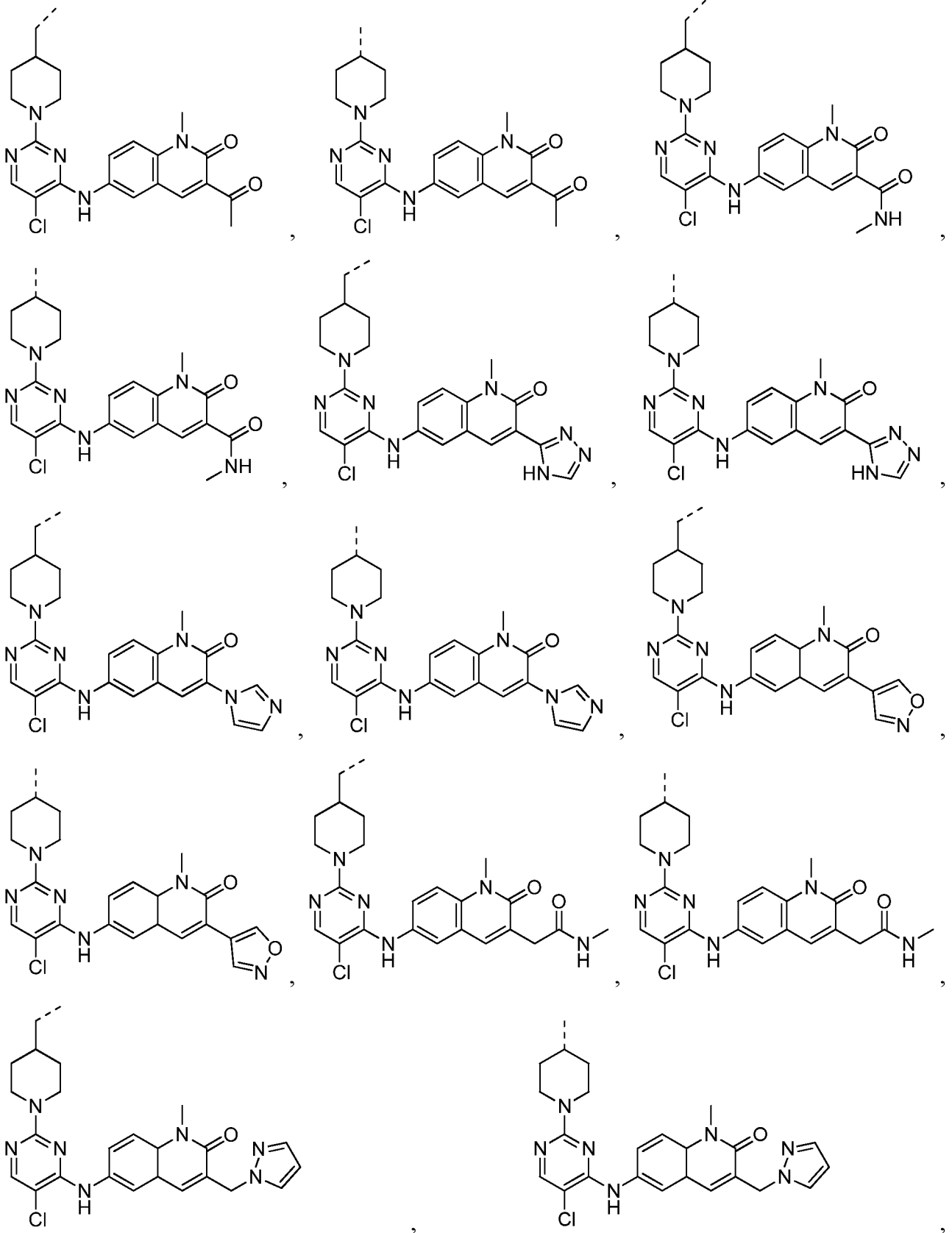


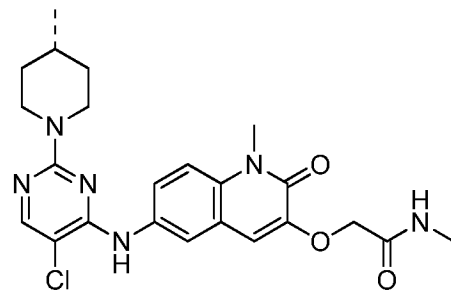
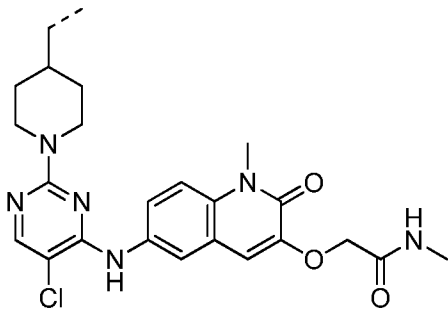
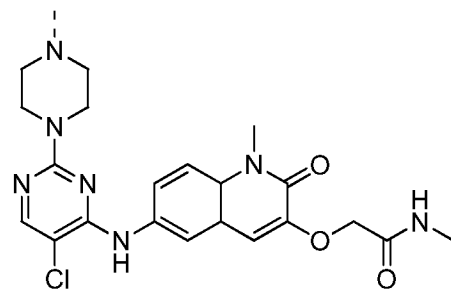
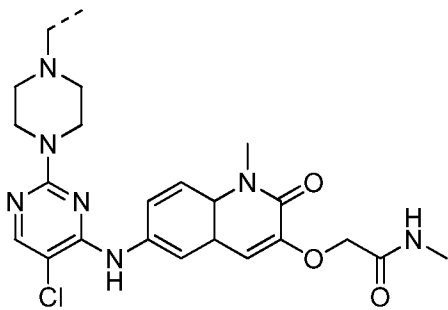
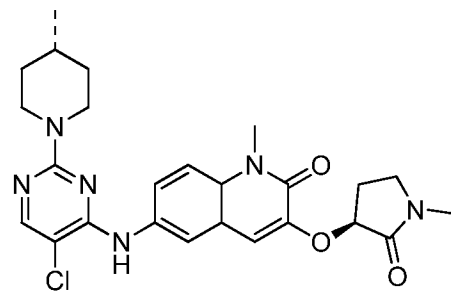
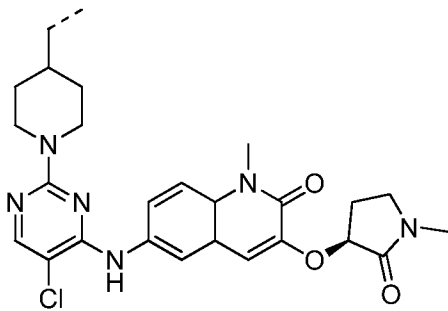
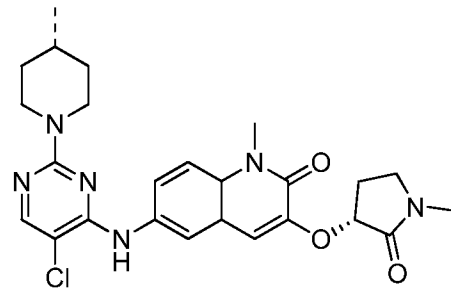
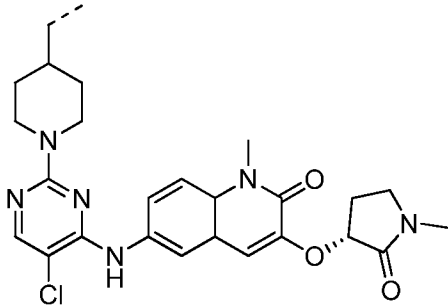
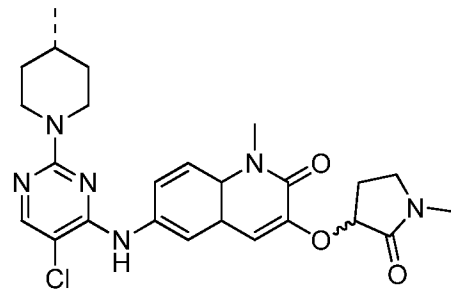
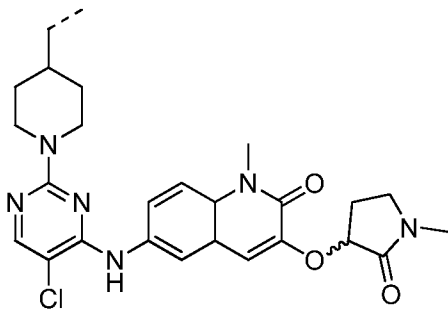


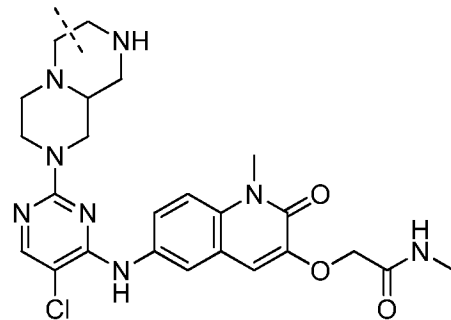
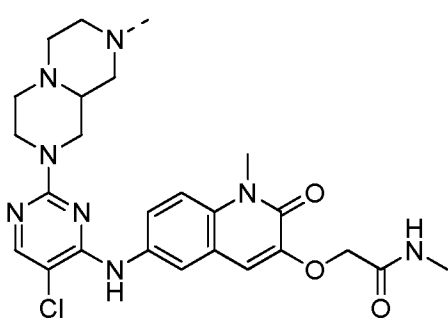
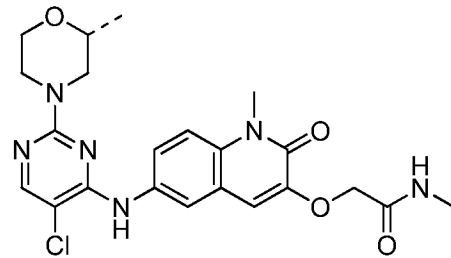
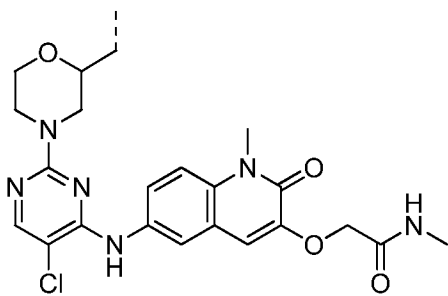
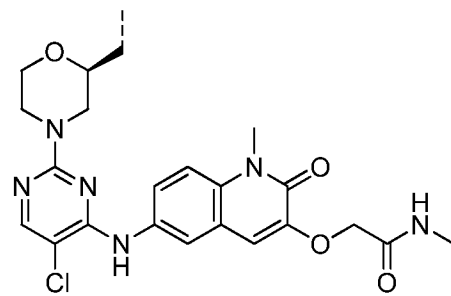
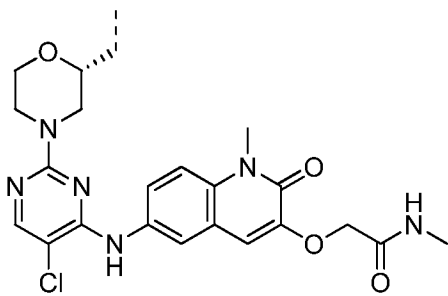
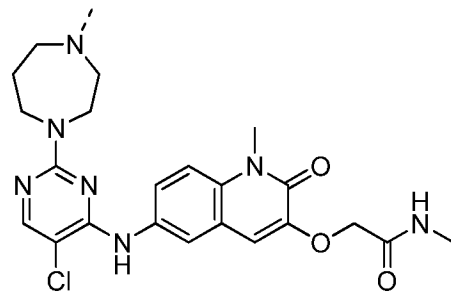
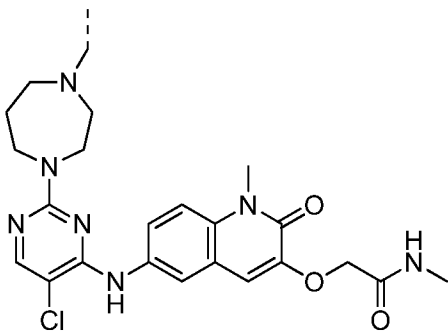
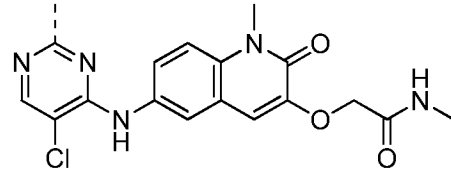
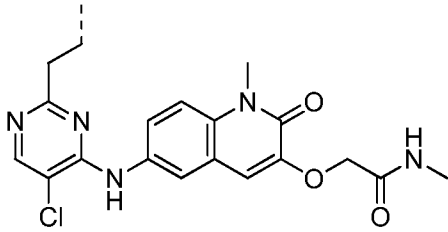
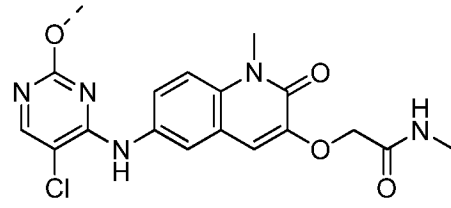
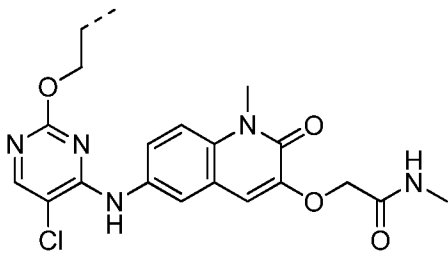


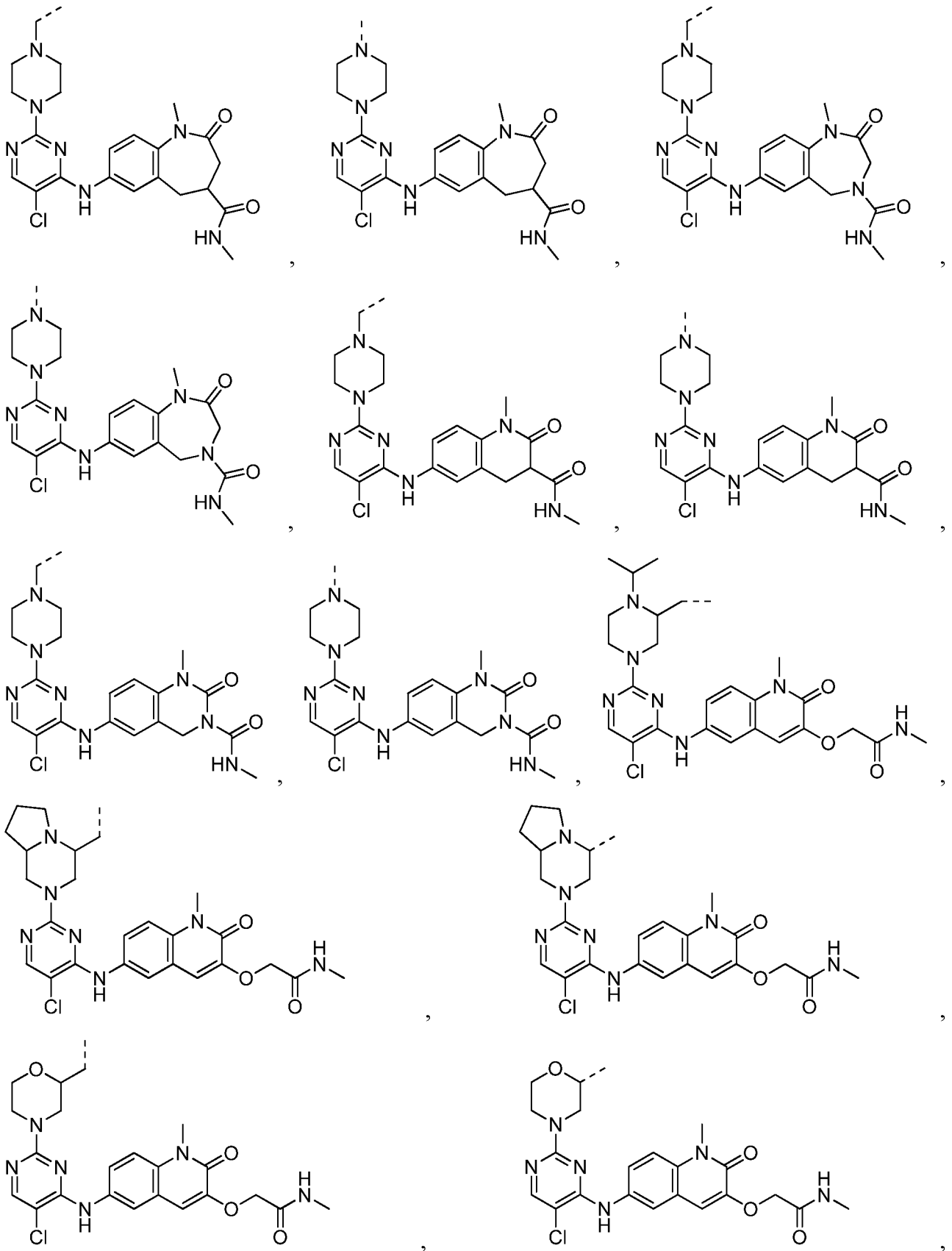


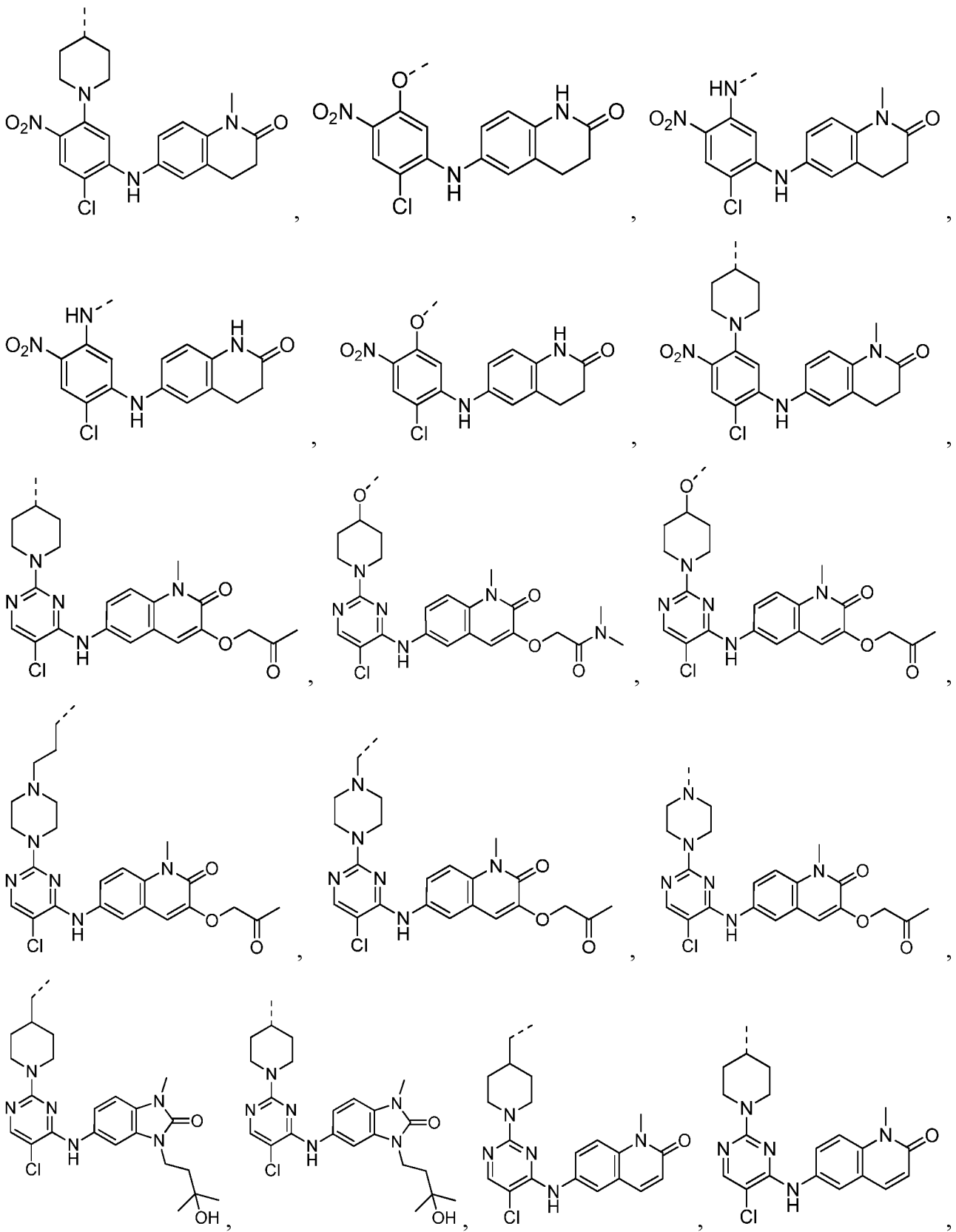


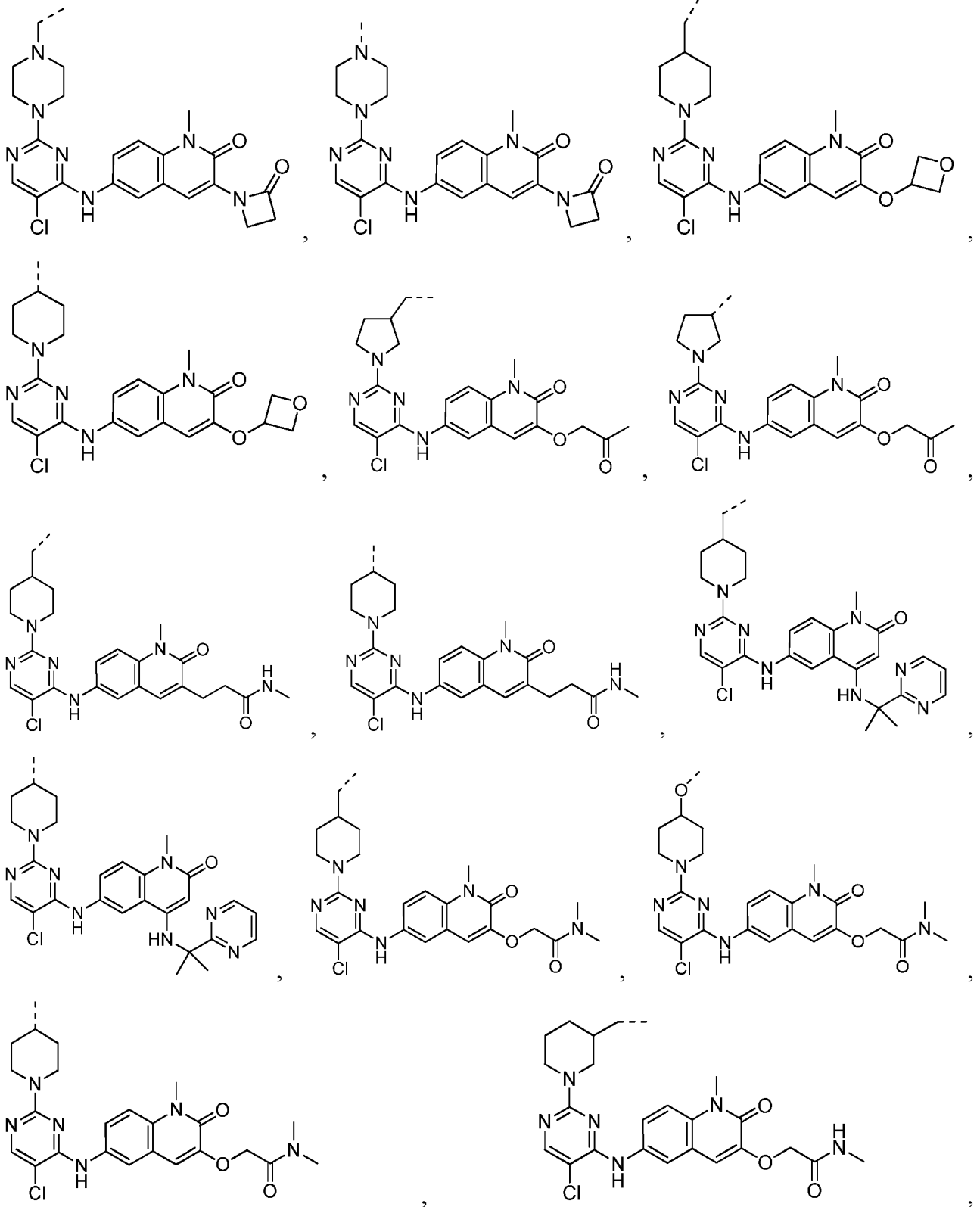


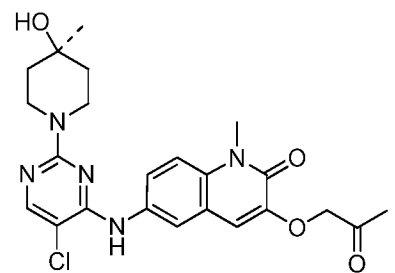
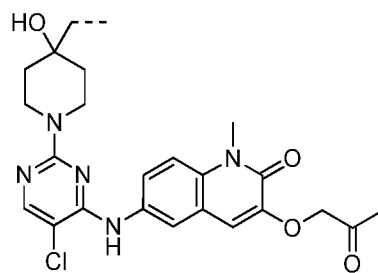
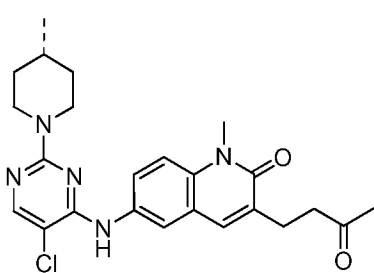
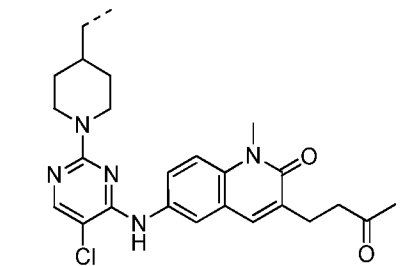
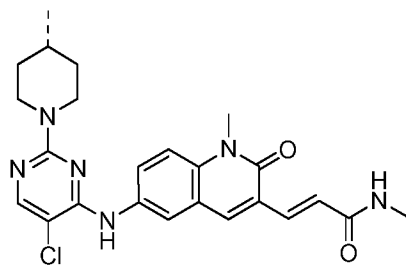
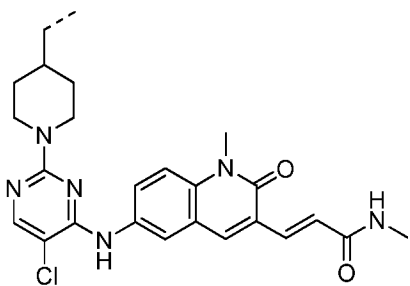
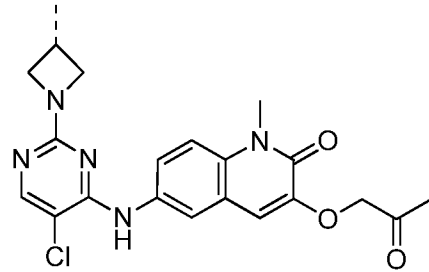
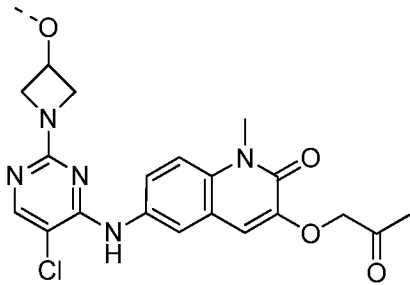
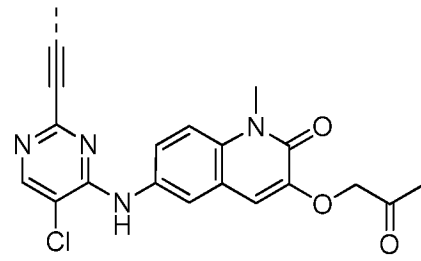
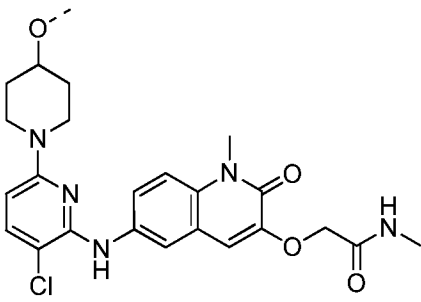
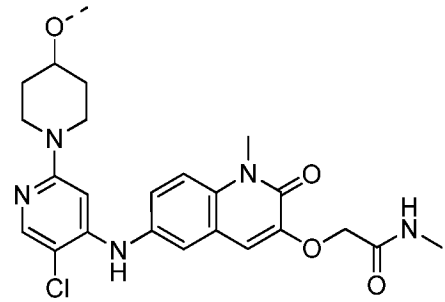
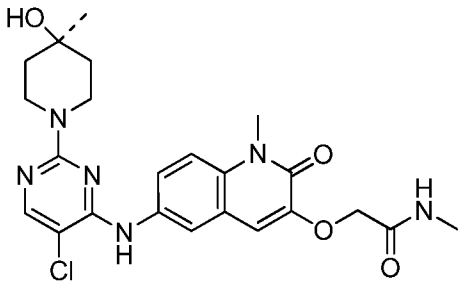
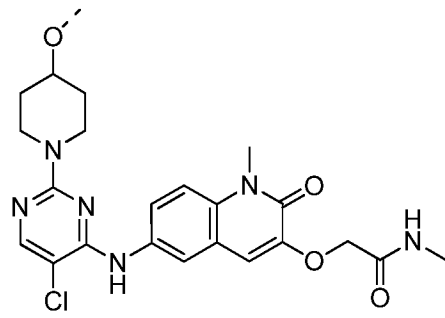
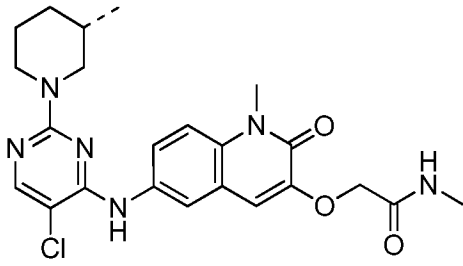


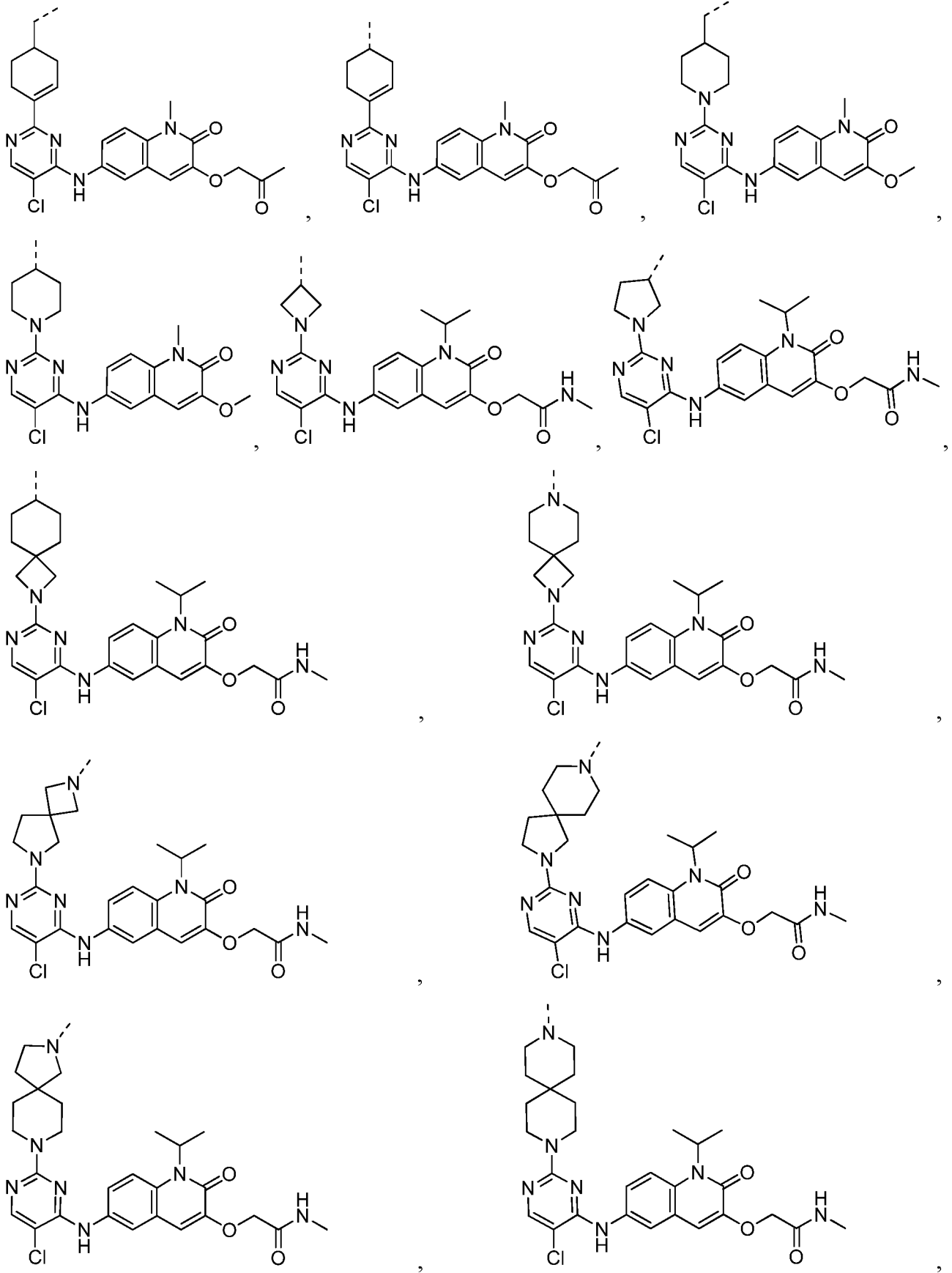


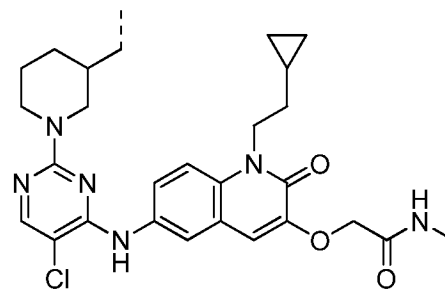
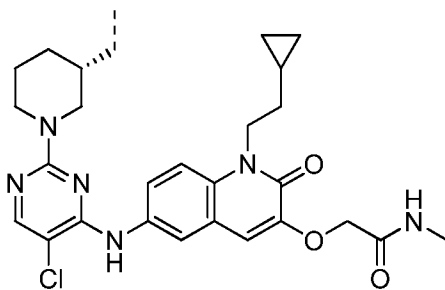
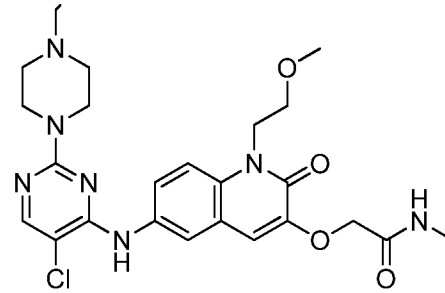
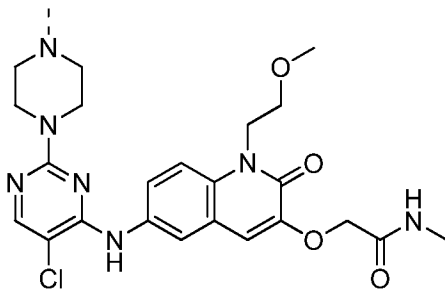
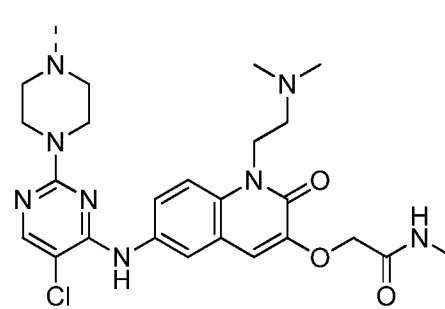
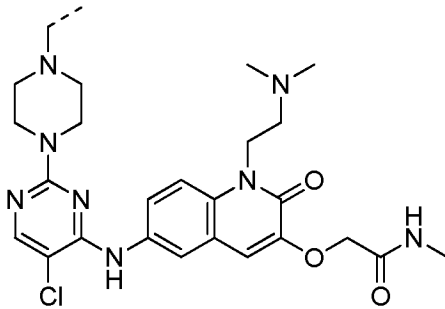
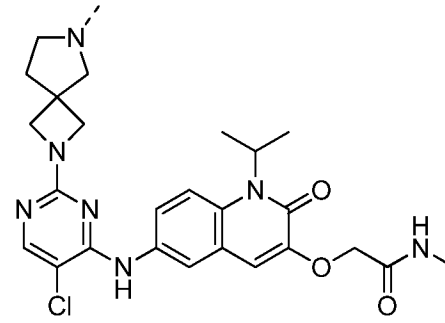
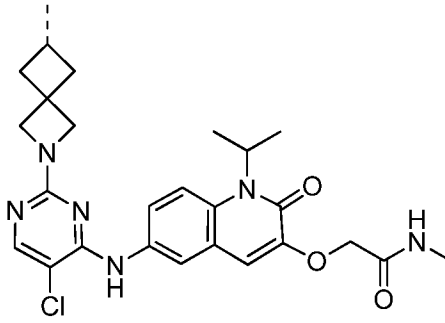
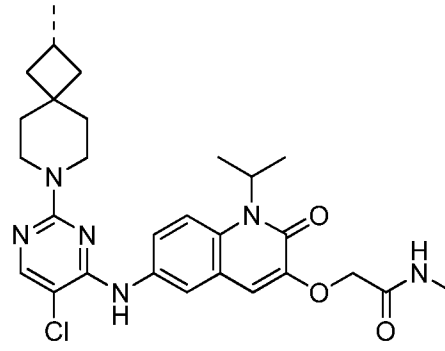
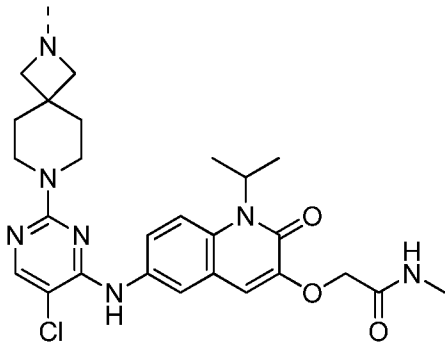


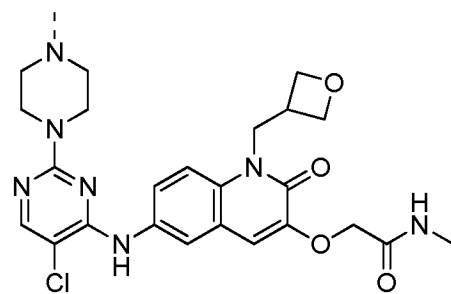
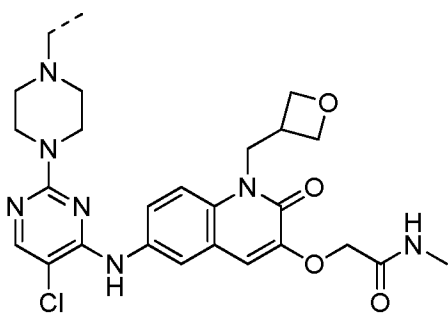
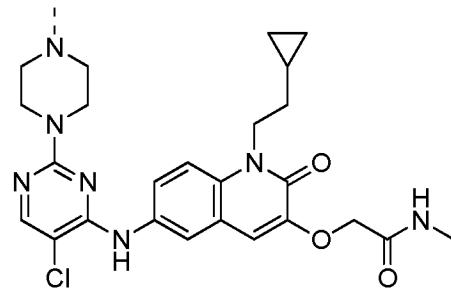
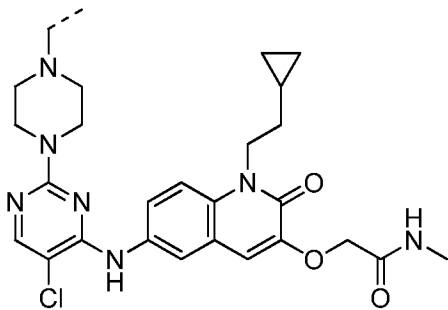
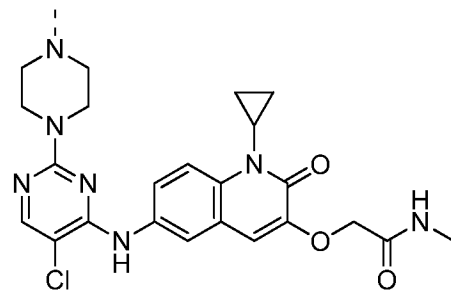
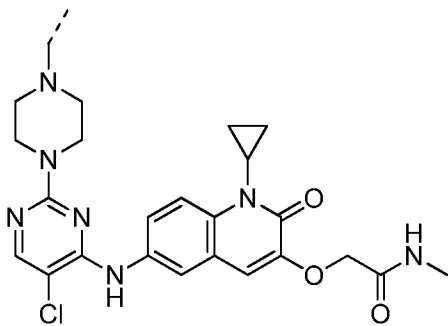
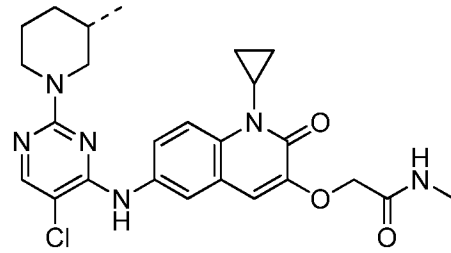
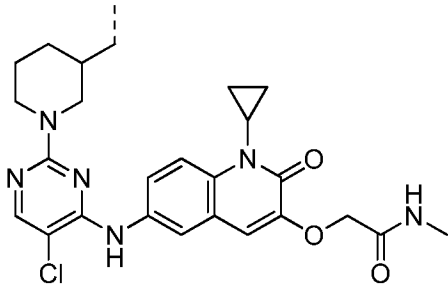
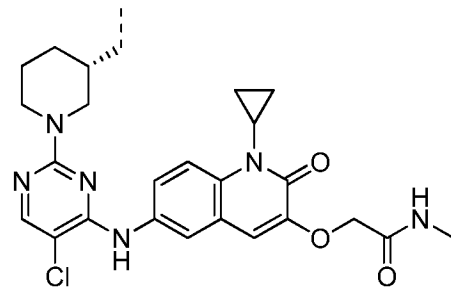
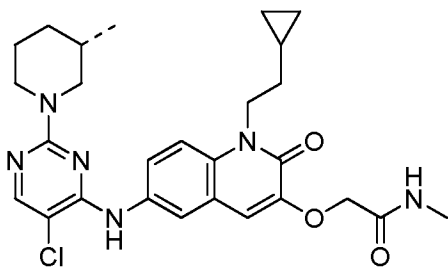


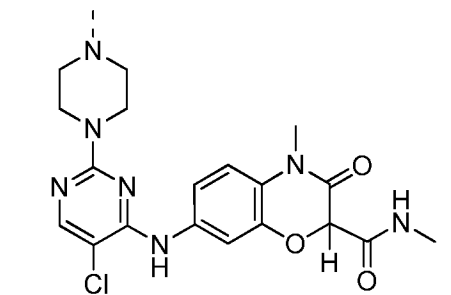
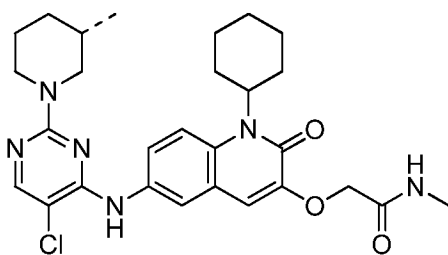
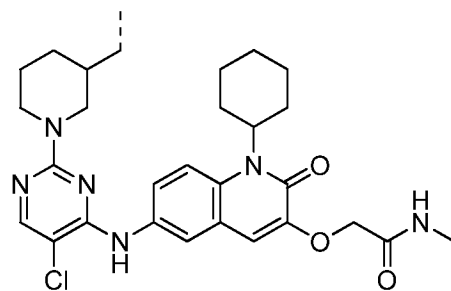
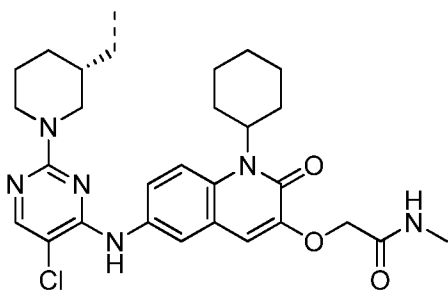
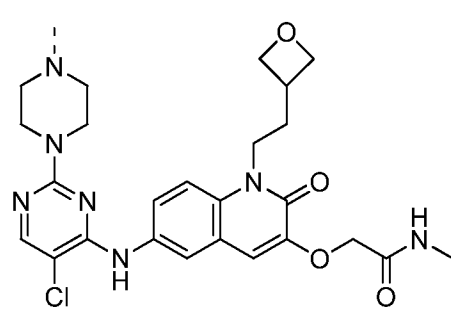
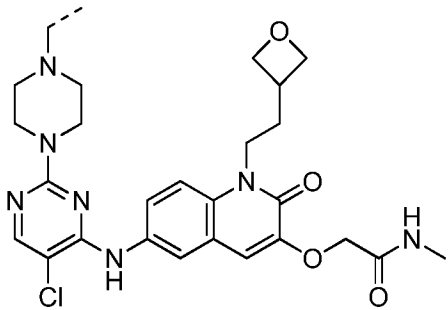
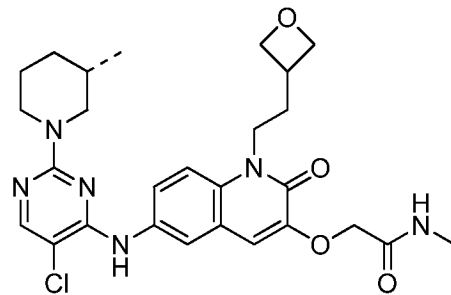
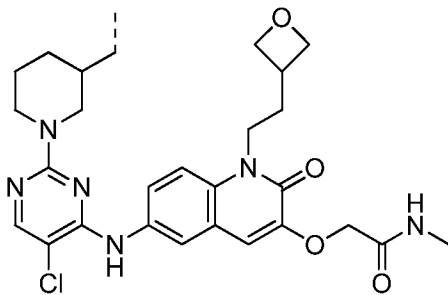
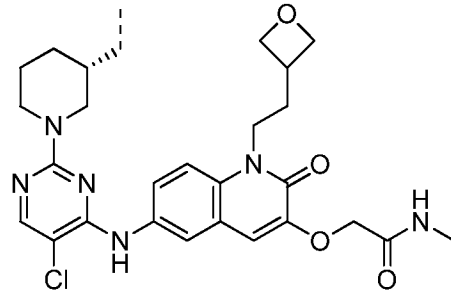
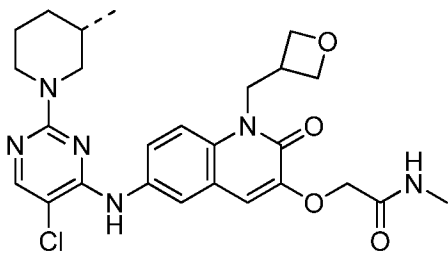
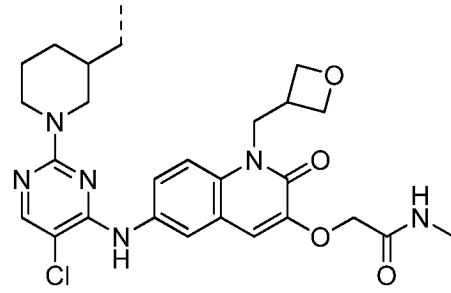
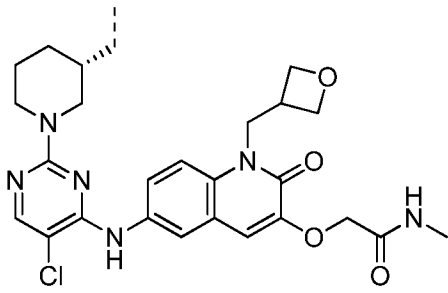


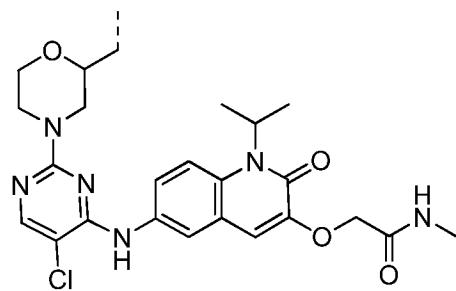
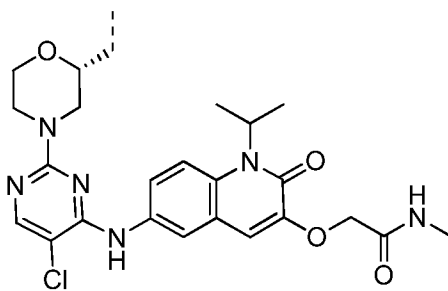
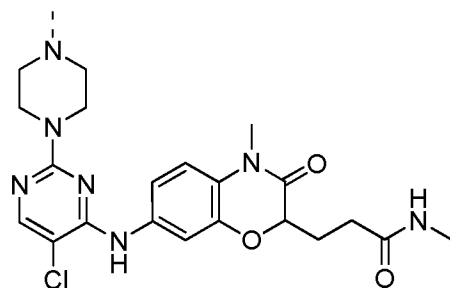
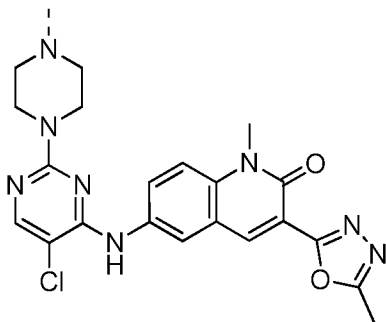
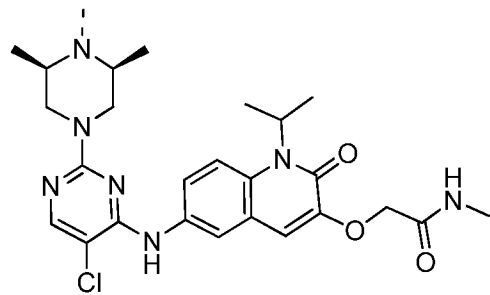
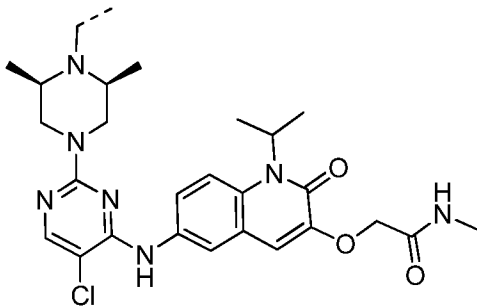
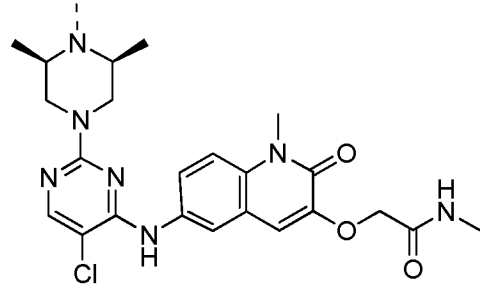
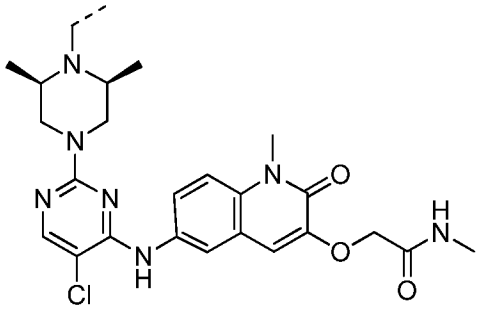
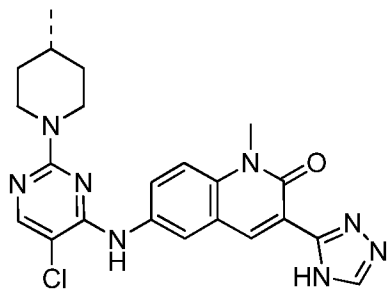
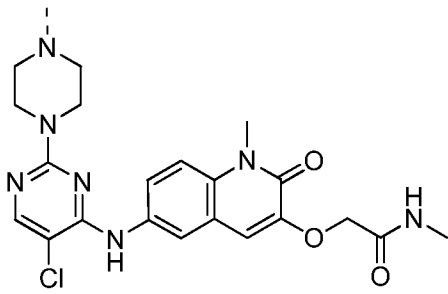


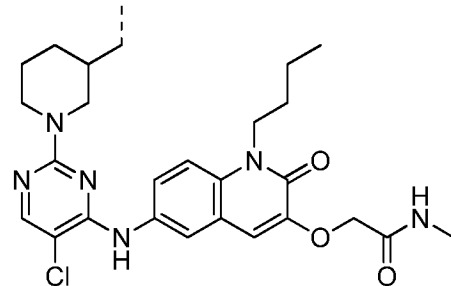
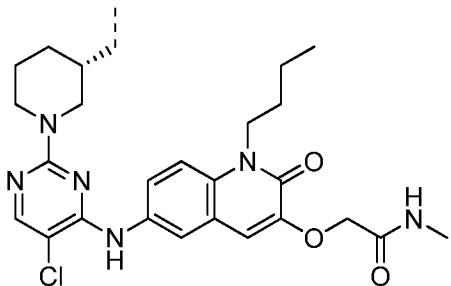
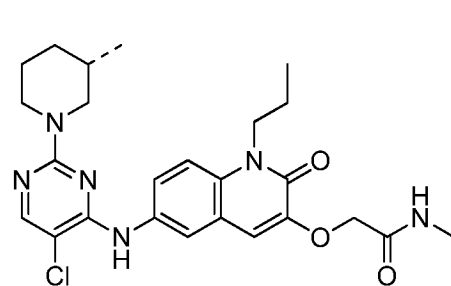
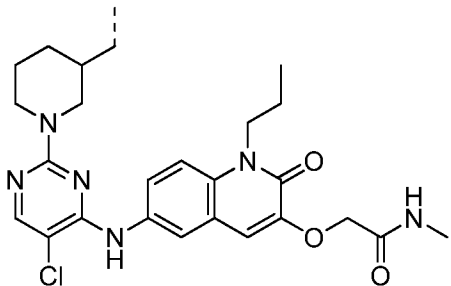
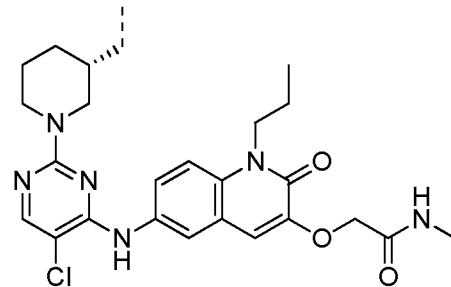
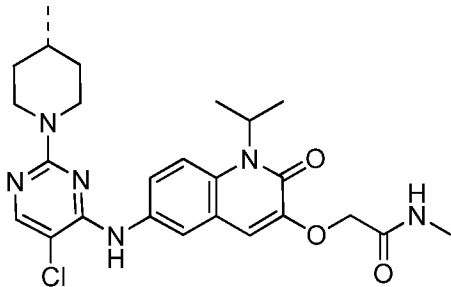
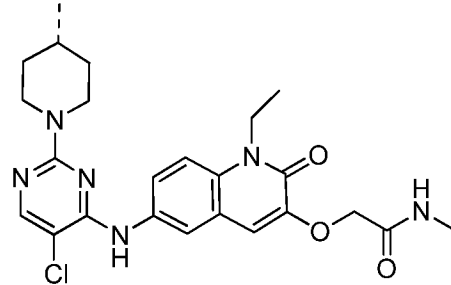
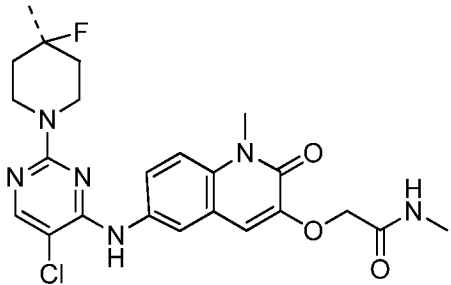
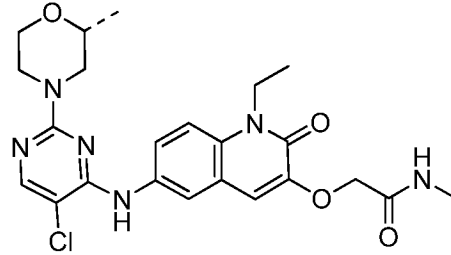
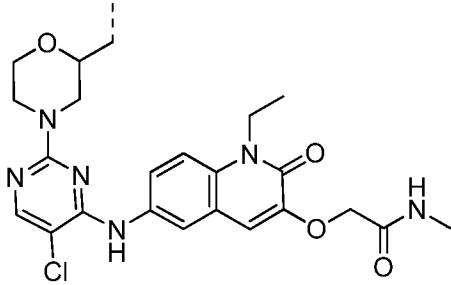
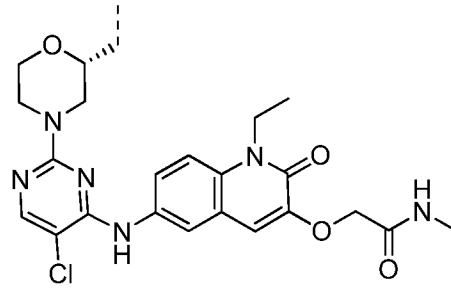
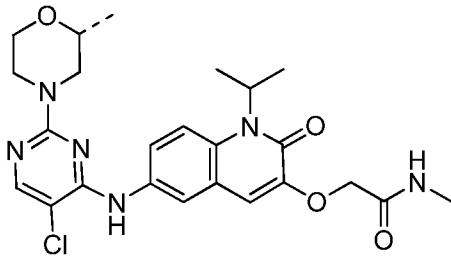


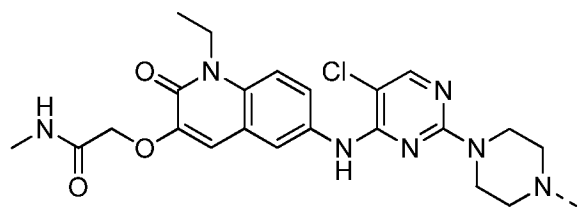
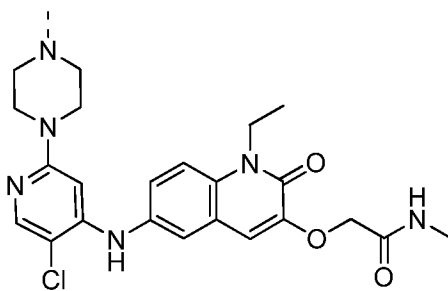
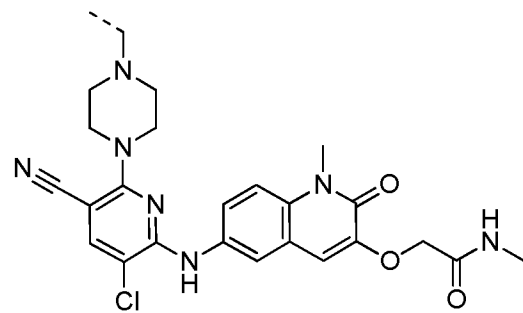
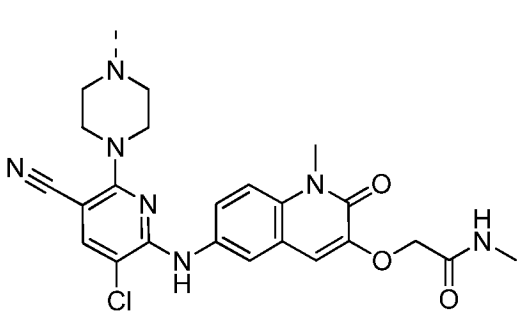
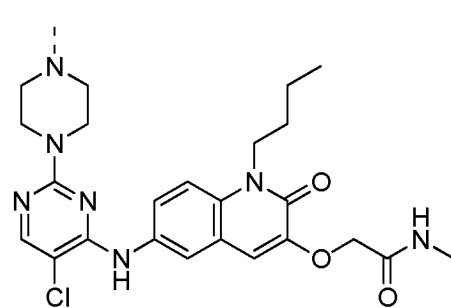
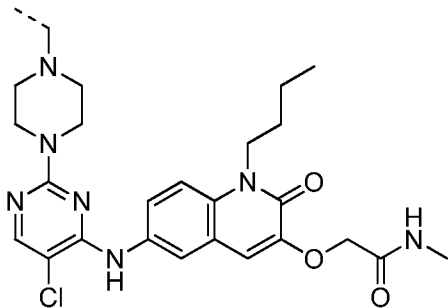
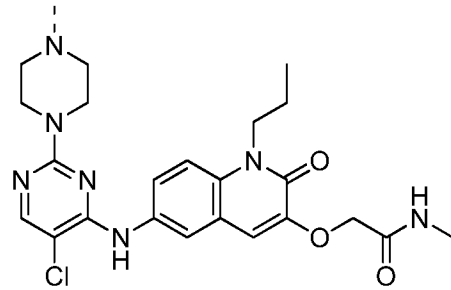
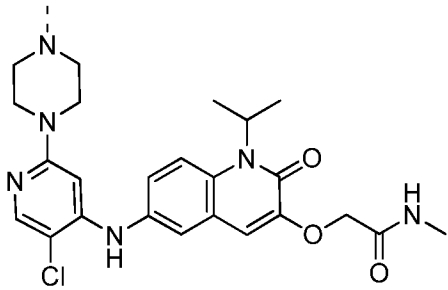
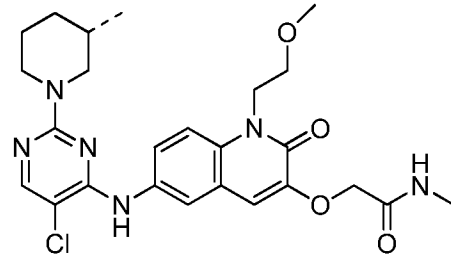
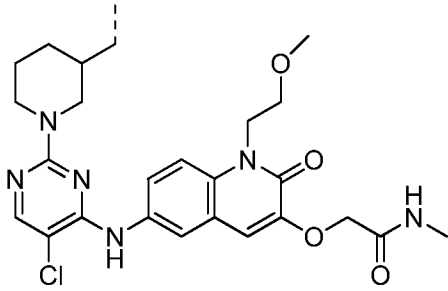
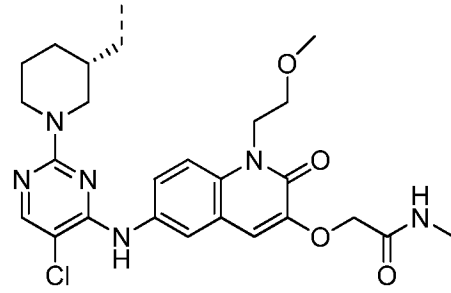
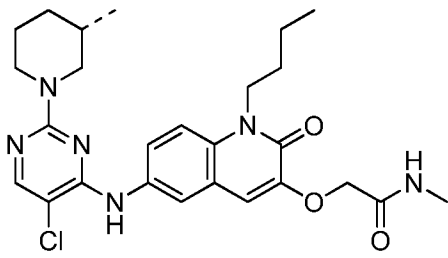


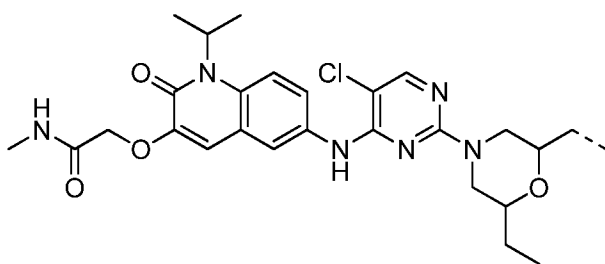
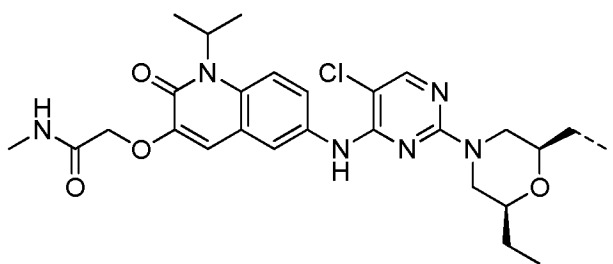
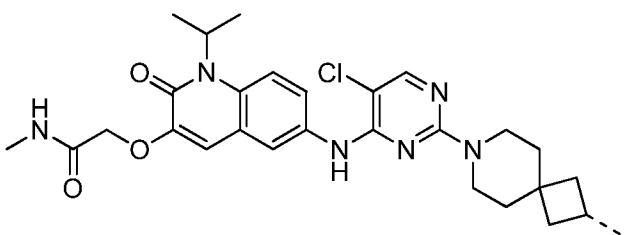
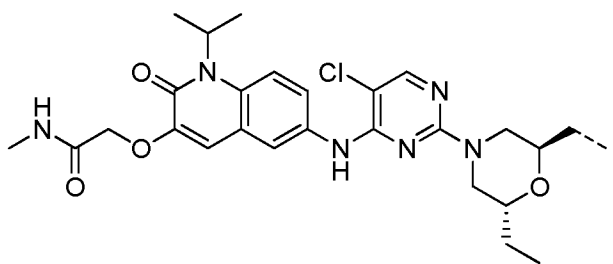
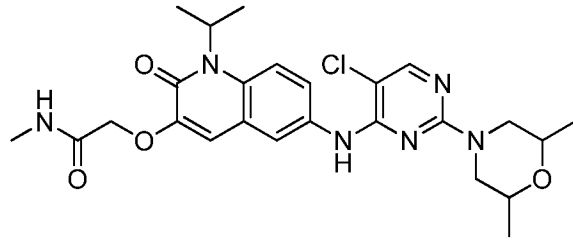
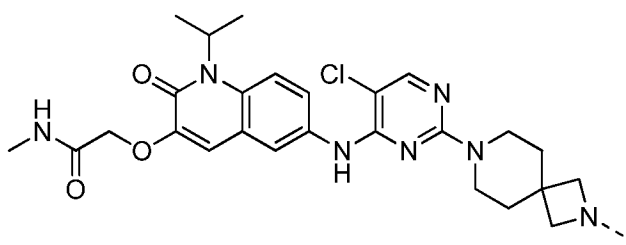
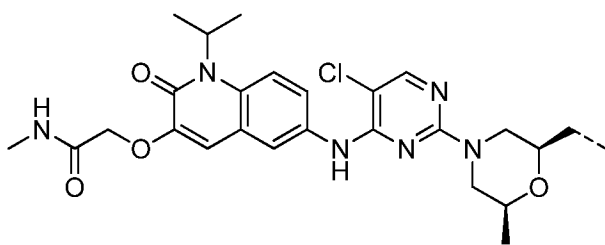
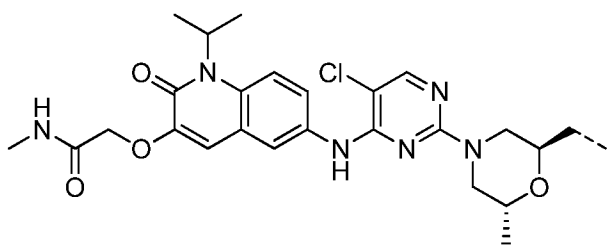
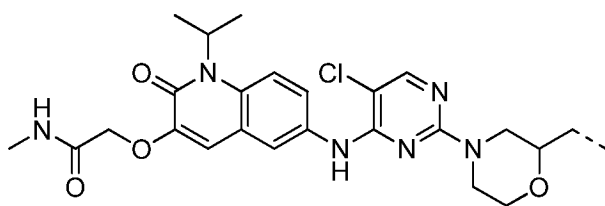
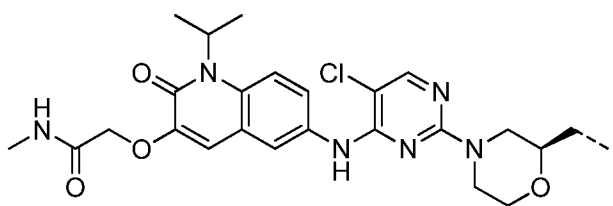
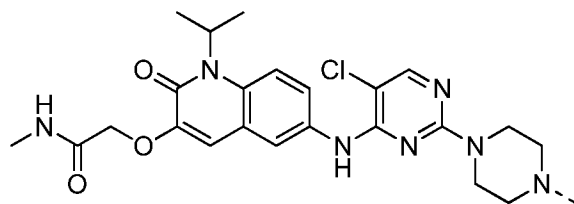
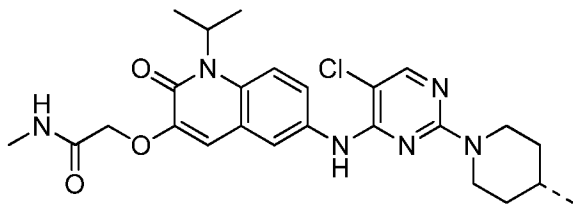
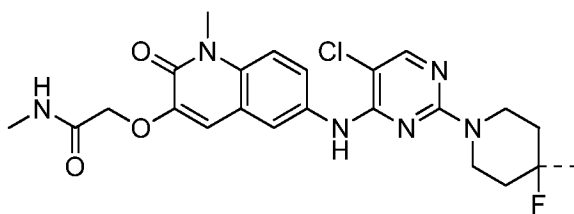
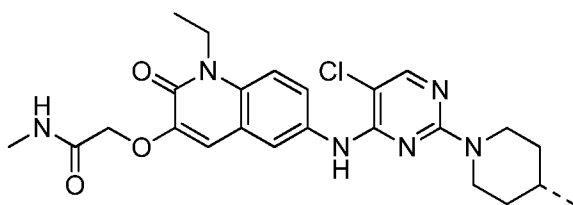


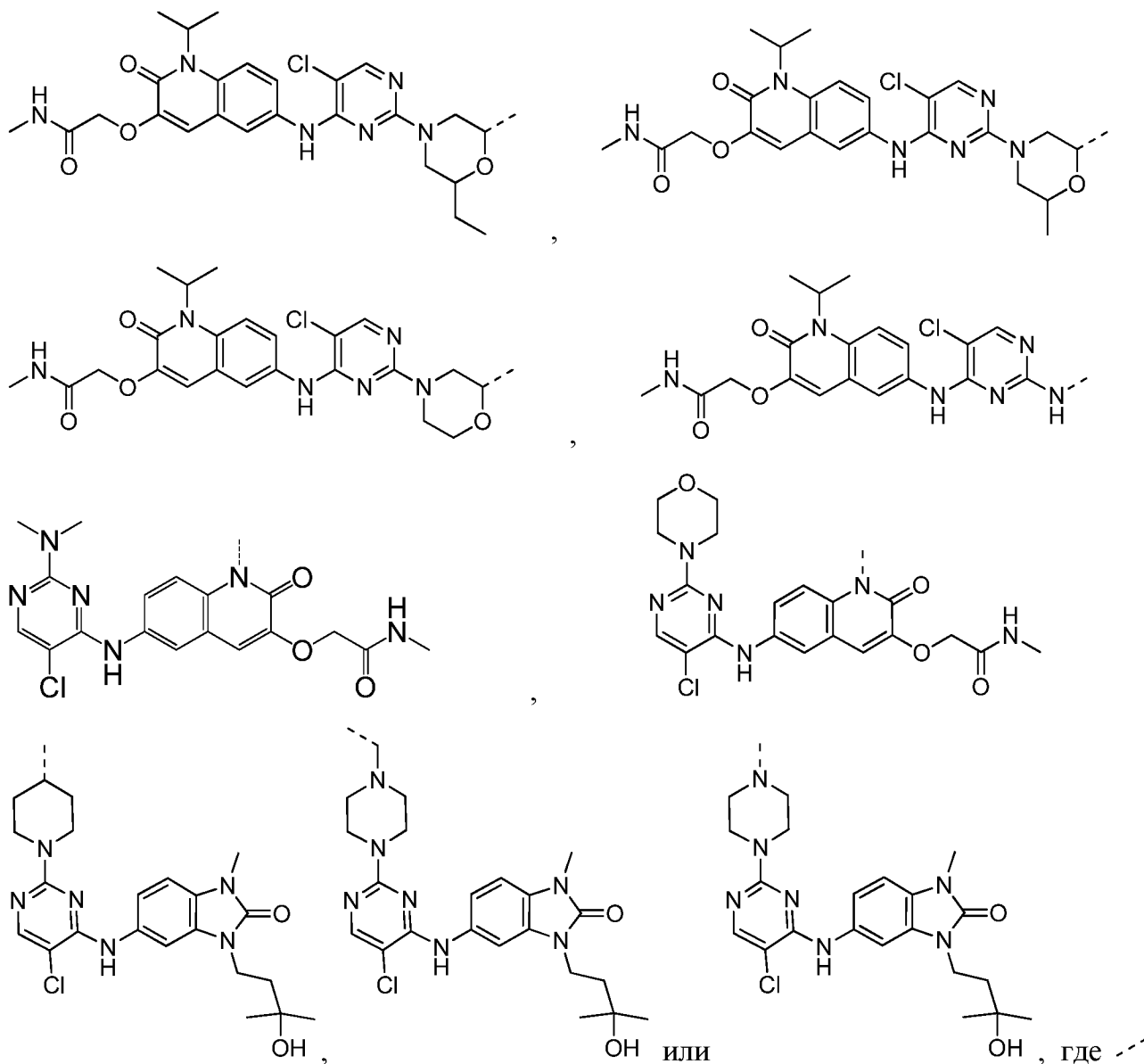













в РТМ указывает на точку присоединения к линкерной группе (L) или ULM, а  представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

Терапевтические композиции

[00239] 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.

[00240] 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'-метилден-бис-(2-гидрокси-3 нафтоат)] соли.

[00241] 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.

[00242] 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, подязычное 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.

[00243] 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.

[00244] 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, интрастеральной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. Композиции предпочтительно вводятся перорально, интраперитонеально или внутривенно.

[00245] 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.

[00246] 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.

[00247] В качестве альтернативы, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить в форме суппозитория 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.

[00248] 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.

[00249] 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.

[00250] 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.

[00251] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в виде тонкодисперсных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением рН или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением рН 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.

[00252] 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 солубилизирующих или диспергирующих средств.

[00253] 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.

[00254] 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.

[00255] 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.

[00256] Данные соединения можно вводить любым подходящим путем, например, перорально, парентерально, внутривенно, внутривожно, подкожно или местно, в том числе трансдермально, в форме жидкости, крема, геля или твердой форме, или в форме аэрозоля.

[00257] 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.

[00258] 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.

[00259] 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.

[00260] 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.

[00261] 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.

[00262] Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного происхождения: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, диспергирующее средство, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или стеротес; 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.

[00263] 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.

[00264] 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 некоторых 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.

[00265] Растворы или суспензии, применяемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут содержать 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 средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регуляции 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.

[00266] При введении внутривенно предпочтительные носители представляют собой физиологический солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

[00267] 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 биodeградируемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и

полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники.

[00268] 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

[00269] 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.

[00270] 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.

[00271] 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 cereblon и/или VHL), 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.

[00272] 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.

[00273] В другом аспекте в описании предусмотрены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[00274] 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 могут представлять собой заболевание, вызванное микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, гриб, простейшие или другой микроорганизм, или могут представлять собой болезненное состояние, которое вызвано сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

[00275] 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.

[00276] 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.

[00277] 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 вернуться 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 (Т-ALL), Т-клеточную лимфобластную лимфому (Т-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз 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.

[00278] 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.

[00279] Термин «дополнительное противораковое средство» применяется для описания противоракового средства, которое можно объединять с соединениями в соответствии с настоящим изобретением для лечения рака. Эти 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 ТК

EGFR, ингибитор киназы Auroга, 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 АКТ, 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, IPdR₁ 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'-дезоксид-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, цитрат торемифена, анастразол, эксеместан, летрозол, DES (диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолилхинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетат гозерелина, ацетат лейпролида, памоат трипторелина, ацетат медроксипрогестерона, капроат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, ацетат мегестрола, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело к ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланалидгидроксамовую кислоту, вальпроевую кислоту, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину на основе бацилл Кальметта-Герена (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфен, 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-дезоксисуридин, цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурин, дезоксиоформицин, 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, паклитаксел без кремофора, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-О-(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-2а, интерферон альфа-2а, 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, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон,

ондансетрон, доласетрон, трописетрон, PEG-филграстим, эритропоэтин, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и их смеси.

[00280] 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, ЗТС (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.

[00281] 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-фуранкарботиаמיד), этравирина (TMC125), тровирдина (Lu300046.HCl), MKC-442 (эмвирин, коактион), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, рилпивирин (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), AAR-BHAP (U-104489 или PNU-104489), каправирин (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 А (NSC675451), каланолида В, 6-бензил-5-метил-2-(циклогексилокси)пиримидин-4-она (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, фоскарнета (фоскавир), НЕРТ (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)тимин), НЕРТ-М (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(3-метилфенил)тио)тимин), НЕРТ-S (1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)-2-тиотимин), инофиллума Р, L-737,126, мишеламина А (NSC650898), мишеламина В (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)-3Н-1,2-дитиол-3-тиона), N-{2-(2-хлор-6-фторфенэтил]-N'-[2-(5-бромпиридил)]тиомочевины (Cl, F производное PETH), N-{2-(2,6-дифторфенэтил]-N'-[2-(5-бромпиридил)]тиомочевины {производное PETH), N-{2-(2,6-дифторфенэтил]-N'-[2-(5-метилпиридил)]тиочевины {пиридилпроизводное PETH), 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-а]изоиндол-5(9bH)-она, тивирапина (R86183), UC-38 и UC-84, среди прочих.

[00282] 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.

[00283] 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

[00284] 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.

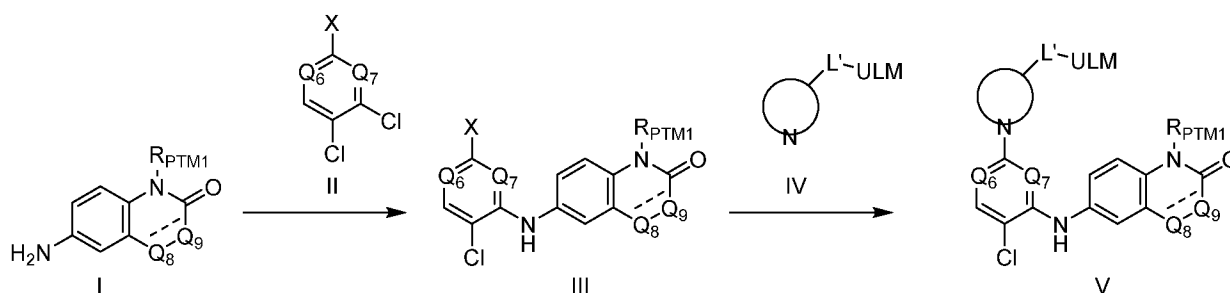
[00285] Очень похожим образом можно идентифицировать и оптимизировать лиганды для E3-лигазы, т. е. ULM/ILM/VLM/CLM/ILM.

[00286] Имея в своем распоряжении PTM и ULM (например, VLM и/или CLM), специалист в данной области техники может применять известные способы


синтеза для их комбинации с линкерным фрагментом или без него. Линкерные фрагменты можно синтезировать в диапазоне составов, значений длины и эластичности и функционализировать так, что группы РТМ и ULM могут быть присоединены последовательно к дальним концам линкера. Таким образом, можно создать и профилировать библиотеку бифункциональных молекул в фармакологических исследованиях и ADMET/ПК анализах *in vitro* и *in vivo*. Как и с группами РТМ и ULM, конечные бифункциональные молекулы можно подвергать циклам итерационного проектирования и оптимизации с целью определения молекул с необходимыми свойствами.

[00287] 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).

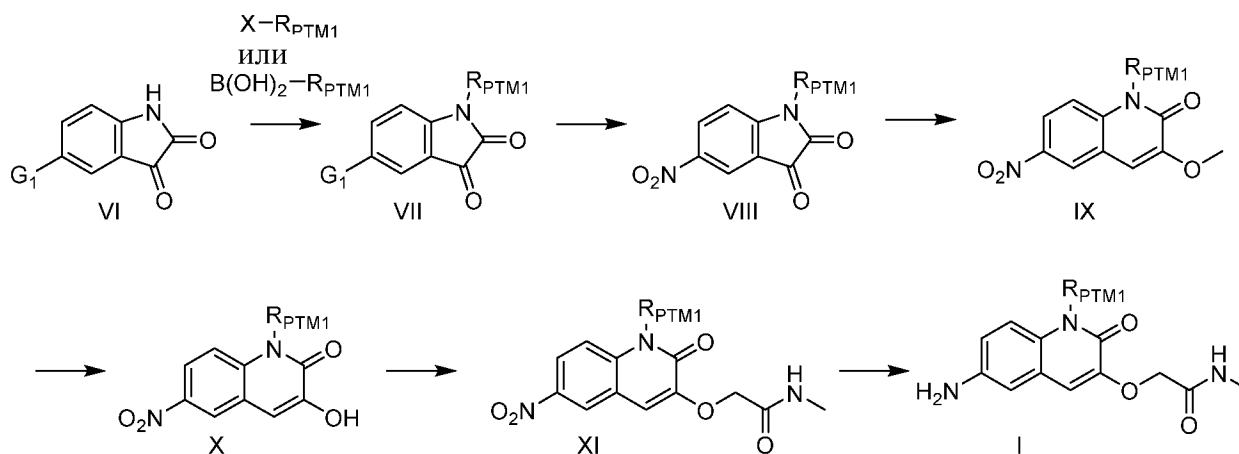
[00288] Схема 1



[00289] 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 получением 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 Q₆ и Q₇ одновременно представляют собой N. Из соединений формулы III может быть получено гетеробифункциональное деструктивное соединение 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 конструктивные блоки, 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.

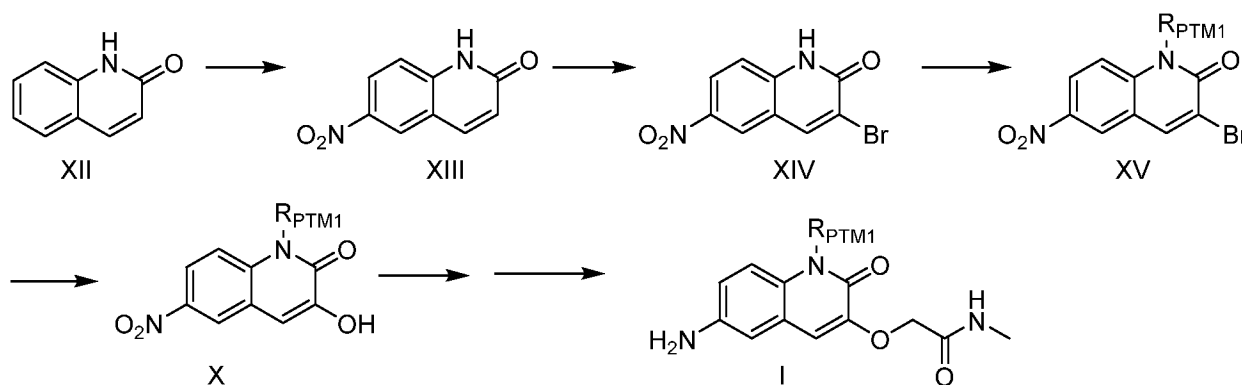
[00290] Схема 2



[00291] Некоторые соединения формулы I на схеме I имеют двойную связь между Q₈ и Q₉ и имеют Q₈ = CH и Q₉ = COCH₂CONHCH₃. Они 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 II. Если G₁ представляет собой NO₂, то соединение формулы VI может быть растворено в растворителе, таком как DMF, обработан основанием, таким как, без ограничения, K₂CO₃, 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 для образования соединения формулы VI может быть использован аналог бороновой кислоты R_{PTM1} с проведением реакции сочетания Чана-Лама (в качестве обзора см. Chen et al., 2020, *Advanced*

Synthesis and Catalysis 62 (16), 3311-3331), где бороновая кислота и соединение формулы VI объединяют с медной солью, такой как $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, основанием, таким как Na_2CO_3 , в растворителе, таком как DCE, и нагревают. В данном случае может быть предпочтительным, чтобы $G_1 = \text{H}$, и проведение нитрования, как показано на третьей стадии схемы 2, с применением KNO_3 в кислотных условиях. Специалист в данной области техники поймет, что стадию нитрования пропускают при алкилировании 5-нитроизатина (VI с $G_1 = \text{NO}_2$) с помощью $\text{R}_{\text{PTM1}}\text{-X}$, поскольку соединения формулы VIII образуются непосредственно. Соединения формулы VIII можно приводить в реакцию с TMS-дiazометаном 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 на 2 дополнительных стадиях посредством алкилирования гидроксигруппы X с помощью 2-галогенацетамида с последующим восстановлением нитрогруппы. Специалисту в данной области доступны многочисленные способы осуществления нитровосстановления.

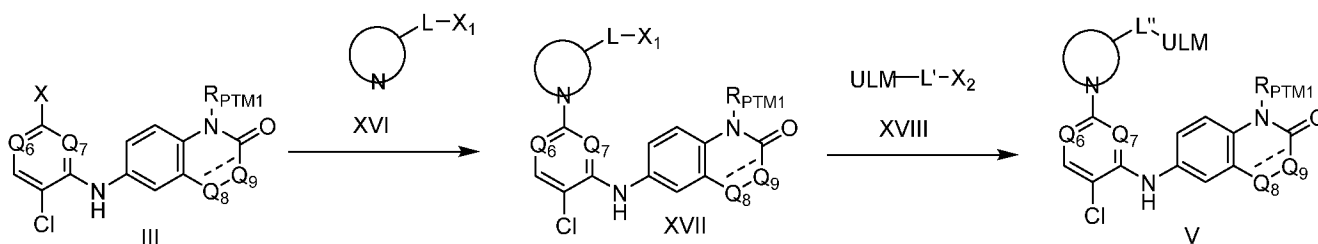
[00292] Схема 3



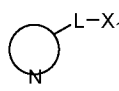
[00293] Соединения формулы I со схемы 1, где между Q_8 и Q_9 присутствует двойная связь, и имеются $\text{Q}_8 = \text{CH}$ и $\text{Q}_9 = \text{COCH}_2\text{CONHCH}_3$, также могут быть получены с применением подхода, показанного на схеме 3. Соединения формулы XII (коммерчески доступные или легко получаемые посредством способов, известных специалисту в данной области техники) могут быть обработаны азотной кислотой в серной кислоте с образованием соединений формулы XIII. Благодаря нагреванию соединения формулы XIII в смеси бромата натрия/ HBr можно получить соединение формулы XIV. Подобным образом, как показано на схеме 2, соединение

формулы XIV может быть алкилировано с помощью $R_{PTM1}-X$ в основных условиях с получением соединения формулы XV. Нагревание данного соединения с использованием BrettPhos Palladacycle Gen4 в смеси диоксана, воды и KOH может обеспечить образование соединения формулы X. Конечные две стадии являются такими, как показано на схеме 2.

[00294] Схема 4

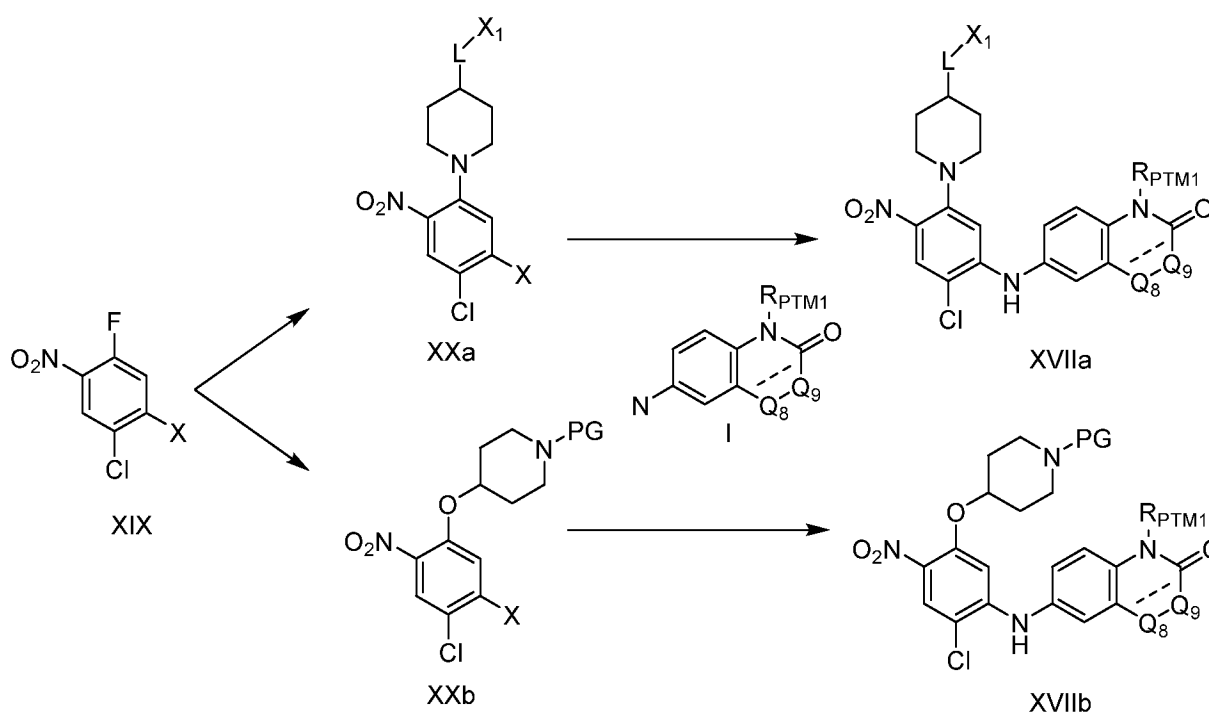


[00295] В отличие от схемы I в некоторых случаях может быть предпочтительным образование гетеробифункциональных деструктивных соединений формулы V за две стадии. Это проиллюстрировано на схеме 4, где соединение формулы III может вступать в реакцию с соединением формулы XVI в основных условиях с образованием соединения формулы XVII. Для соединений

формулы XVI  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 равняться нулю, представлять собой связь, линкер или часть линкера. L' представляет собой линкер, образованный после того, как соединение формулы XVII и соединение формулы XVIII соединились и содержат все или некоторые из L и L'. Если L равняется нулю, то X₁ может представлять собой вышеуказанный второй эндоциклический вторичный амин, или, если L представляет собой связь, линкер или часть линкера, то X₁ может представлять собой экзоциклический амин (первичный, вторичный и необязательно часть 4—8-членного кольца или 2-кольцевого спироцикла, указанного выше) или спирт. Если X₁ представляет собой амин или спирт, то специалисту в данной области техники будет понятно, что будучи частью соединения формулы XVII он может выступать в качестве нуклеофила в последующей реакции (схема 12) с соединением формулы

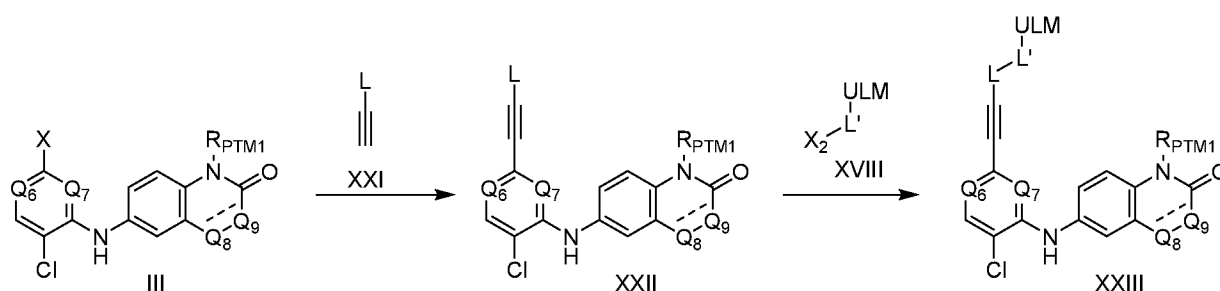
XVIII с образованием гетеробифункционального деструктивного соединения формулы V. В данном случае соединения формулы XVIII содержат X_2 в качестве уходящей группы, неограничивающими примерами которой являются галоген или тозилат, и соединения формулы V образуются в условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники, таких как сочетание XVII и XVIII в растворителе в присутствии подходящего основания либо при нагревании, либо без него. Дополнительно, если X_1 представляет собой амин, X_2 может представлять собой альдегид, и соединения формулы V образуются в условиях восстановительного алкилирования (схема 10). Неограничивающим примером этого является осуществление реакции в MeOH в присутствии слабого восстановителя, такого как $Na(ACo)_3BH$, и каталитического количества кислоты. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что, если X_1 представляет собой спирт, то он также может быть дополнительно активирован как сложный сульфонатный эфир, такой как тозилат, мезилат или т. п. В данном случае X_2 XVIII может представлять собой амин или спирт, и соединение формулы V может быть образовано в подходящих основных условиях, известных специалисту в данной области техники. Если либо X_1 , либо X_2 представляют собой спирты или амины, к ним может быть присоединена защитная группа, такая как TBDMS или BOC соответственно, и ее необходимо будет удалить для завершения преобразования в V. Дополнительно, если X_1 представляет собой спирт, то соединение формулы XVII может вступать в реакцию с соединением формулы XVIII в условиях Мицунобу, когда L1 в XVIII представляет собой связь, а X_2 представляет собой фенольную гидроксигруппу. Неограничивающим примером условий реакции Мицунобу может являться обработка охлажденного раствора соединения формулы VII и соединения формулы VIII в THF с помощью DIAD и PH_3P (схема 15).

[00296] Схема 5



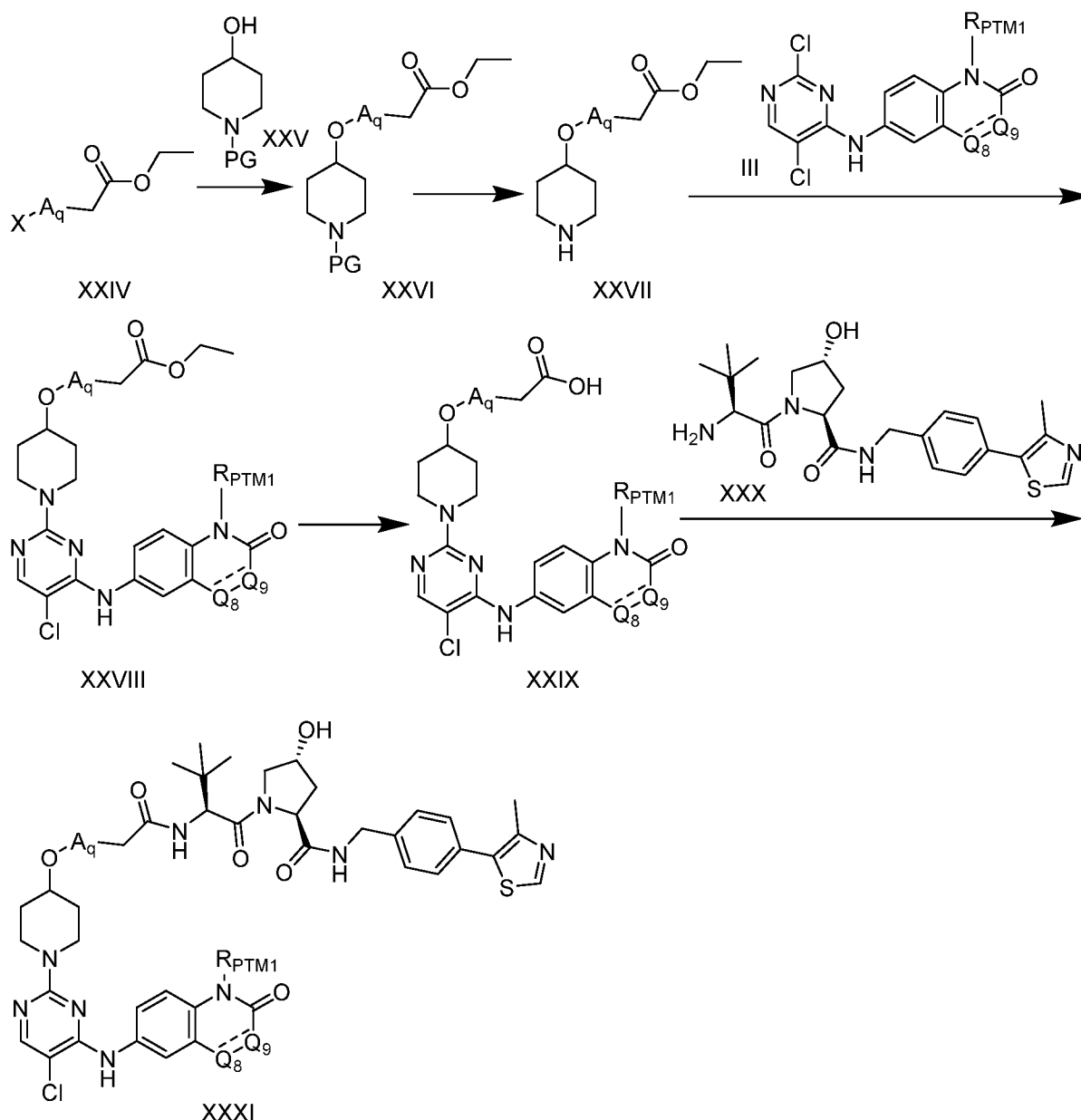
[00297] Соединения формулы XVII со схемы 4 (где $Q_6 = C-NO_2$ и $Q_7 = C-H$) также могут быть образованы, как описано в T. Yasui et al., 2017, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25, 4876–4886 и показано на схеме 5. Коммерчески доступное соединение формулы XIX, где X представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I, может вступать в реакцию с амином или спиртом (в растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как DIEA или NaH соответственно) с образованием соединений формулы XX. Соединения формулы VII могут быть получены из соединений формулы XX посредством катализируемого Pd аминирования с соединением формулы I. Неограничивающим примером таких условий является нагревание раствора соединений формулы XX и I в безводном DME в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, лиганда, такого как BINAP, и основания, такого как K_2CO_3 , в инертной атмосфере газа, такого как аргон.

[00298] Схема 6



[00299] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на схеме 6. В данном случае РТМ присоединяется к субъединице линкер-ULM через алкин. Алкинсодержащий фрагмент XXI вводится с применением реакции Соногаширы. Типичным, но неограничивающим примером таких условий является нагревание раствора соединений формулы III и формулы XXI в безводном DMF в инертной атмосфере в присутствии TEA, CuI и Pd(PPh)₃ с образованием а соединения формулы XXII. L представляет собой линкер или фрагмент линкера, каждый из которых может нести защитную группу, такую как BOC, если L содержит амин. Специалисту в данной области техники будет понятно, что данную защиту необходимо будет удалить перед завершением преобразования в гетеробифункциональное деструктивное соединение формулы XXIII. В соединениях формулы XVIII X₂ может представлять собой уходящую группу, такую как, без ограничения, галоген или тозилат, а L' может представлять собой линкер или фрагмент линкера. Таким образом, соединение формулы XXII с удаленной защитной группой может вступать в реакцию с соединением формулы XVIII с получением гетеробифункционального деструктивного соединения формулы XXIII. Специалисту в данной области техники будет очевидным, что соединения формулы XXII могут в качестве альтернативы содержать электрофил или уходящую группу при L, и что X₂ соединения формулы XVIII может представлять собой нуклеофил, такой как амин.

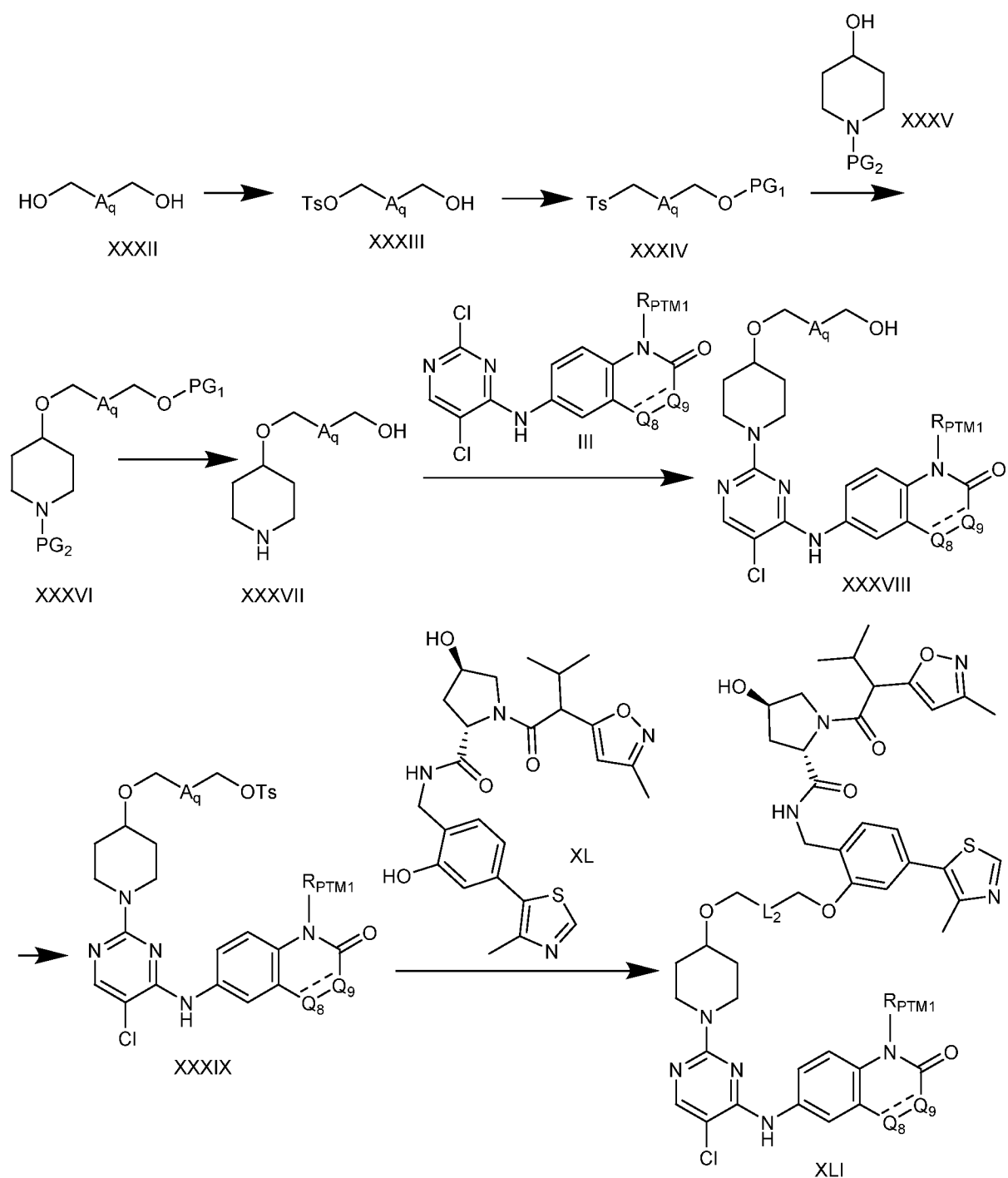
[00300] Схема 7



[00301] Некоторые соединения по настоящему изобретению содержат лиганд VHL в качестве их ULM, и такие соединения могут быть получены, как показано на схеме 7. Соединение формулы XXIV (коммерчески доступное или легко получаемое с применением стандартных методик реакций, известных специалисту в данной области техники) может вступать в реакцию с соединением XXV в основных условиях, например NaH, и в подходящем растворителе, таком как DMF, с получением соединения формулы XXVI. PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил. Соединение формулы XXVI может быть превращено в соединение формулы XXVII с применением условий, подходящих для удаления защитной группы, например, хлороводорода в 1,4-диоксане в дихлорметане, когда PG представляет собой трет-бутоксикарбонил. Соединение

формулы XXVII затем может вступать в реакцию с соединением формулы III (где $Q_6 = Q_7 = N$, $X = Cl$) в основных условиях, например, в основании DIEA или эквиваленте, в подходящем растворителе, таком как DMSO, и при нагревании с получением соединения формулы XXVIII. Соединения формулы III могут быть получены, как описано на схемах 1—3. Сложноэфирная функциональная группа соединений формулы XXVIII может быть гидролизована с основанием, например NaOH или LiOH, в подходящей смеси растворителей, такой как смесь 1:1 MeOH:вода или 1:1:1 THF:MeOH:вода, с образованием соединения формулы XXIX. Гетеробифункциональное деструктивное соединение формулы XXXI может быть получено посредством подвергания соединения формулы XXIX и соединения формулы XXX условиям амидного связывания, например, HOBt, EDCI, с подходящим основанием, таким как DIEA, и подходящим растворителем, таким как DMF. Соединения формулы XXX хорошо описаны в литературе, что облегчает их получение практикующим специалистом.

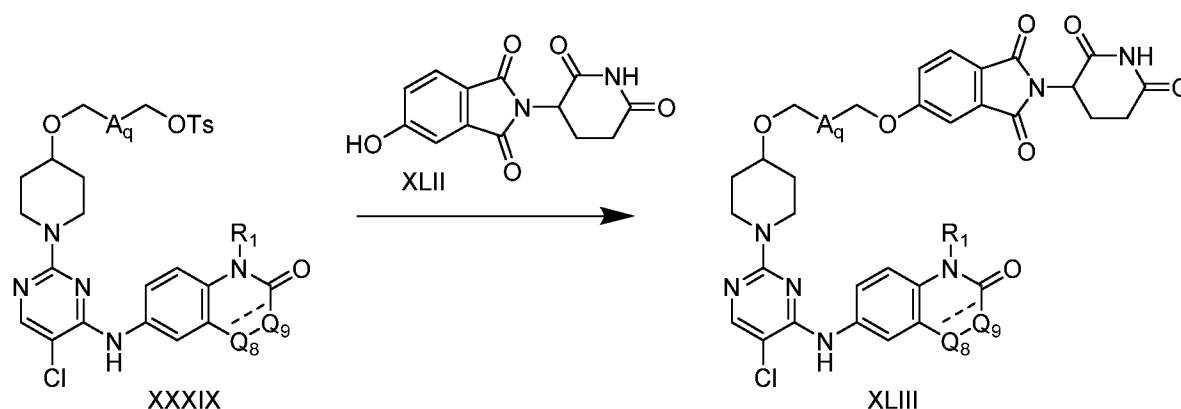
[00302] Схема 8



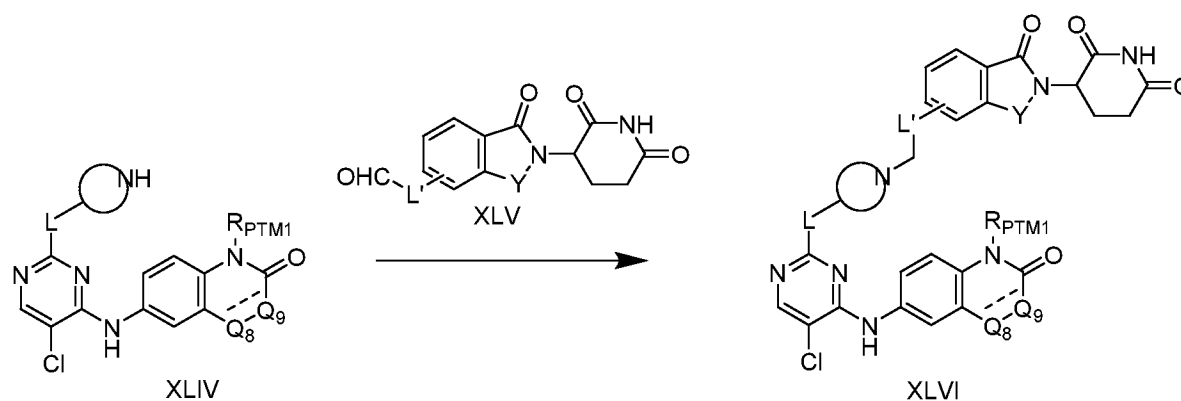
[00303] Другие соединения по настоящему изобретению, где лиганд VHL представляет собой ULM, могут быть представлены соединением формулы XLI на схеме 8. Такие соединения могут быть получены посредством превращения соединения формулы XXXII (коммерчески доступного или легко получаемого с применением стандартных методик реакций, известных специалисту в данной области техники) в монотозилатный сложный эфир XXXIII посредством способа, описанного в Bouzide, et. al. [Tet. Lett. 2001, 42, 8781-8783], с использованием тозилхлорида, Ag₂O и KI в подходящем растворителе, таком как DCM. Сложный


моноэфир XXX может быть защищен при другой гидроксигруппе с помощью подходящей защитной группы, например TNP. Защищенный сложный моноэфир XXXIV может вступать в реакцию с соединением формулы XXXV с получением соединения формулы XXXVI в присутствии основания, например NaN, и в подходящем растворителе, например DMF. Соединение формулы XXXVIII может быть сперва получено посредством удаления защитных групп XXXVI в кислотных условиях, например в 4M HCl в диоксане, и нагревания продукта (соединения формулы XXXVII) с соединением формулы III (где $Q_6 = Q_7 = N$, $X = Cl$) в присутствии основания, например DIEA, и в подходящем растворителе, например DMSO. Гетеробифункциональное деструктивное соединение формулы XLI может быть получено посредством сначала активации гидроксигруппы соединения формулы XXXVIII как тозилатного сложного эфира в подходящих условиях, например, в тозилхлориде и DMAP в пиридине, с получением соединения формулы XXXIX. Затем соединение формулы XXXIX и соединение формулы XL могут быть нагреты в присутствии основания, например K_2CO_3 , в подходящем растворителе, например DMF, с получением гетеробифункционального деструктивного соединения формулы XLI.

[00304] Схема 9

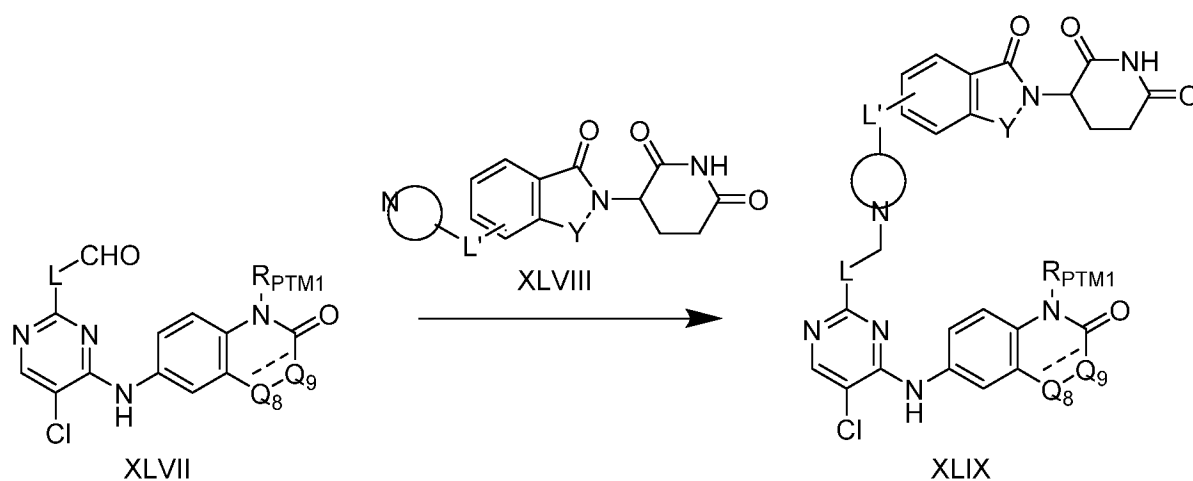


[00305] Молекулы-деструкторы, которые содержат лиганд cereblona в качестве ULM, могут быть получены, как показано на схеме 9. Соединение формулы XLII (коммерчески доступное или легко получаемое специалистом в данной области техники) может вступать в реакцию с соединением формулы XXXIX в основных условиях, например, K_2CO_3 , DMF, при нагревании с образованием гетеробифункционального деструктивного соединения формулы XLIII.

[00306] Схема 10

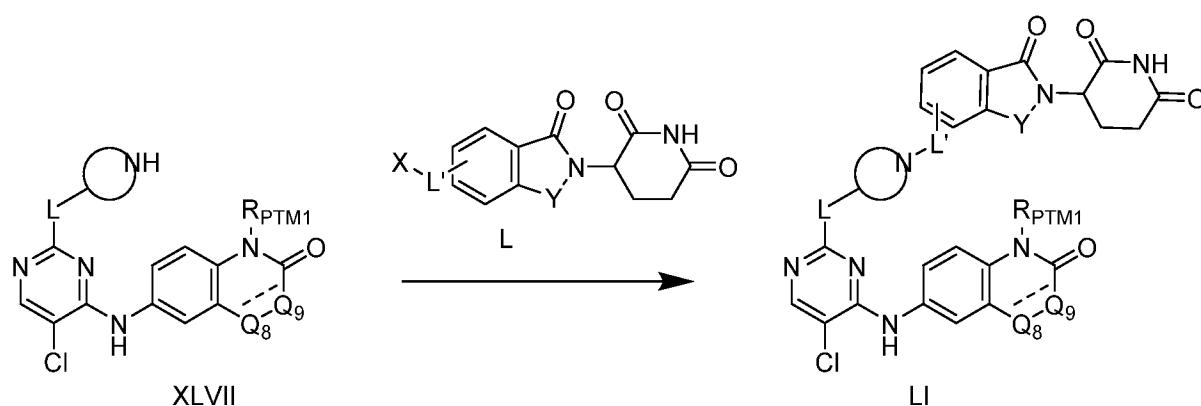
Другие примеры, где ULM представляет собой лиганд цереблona, может быть получен, как показано на схеме 10. Для соединений формулы XLIV L представляет собой связь или ациклическую, циклическую или гетероциклическую часть РТМ, необязательно включающую линкер или часть линкера, и  представляет собой 4—8 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. Для получения гетеробифункционального деструктивного соединения формулы XLIV применяют условия восстановительного алкилирования, например, триацетоксиборгидрид натрия, уксусную кислоту, дихлорметан, метанол, 30°C, с соединением формулы XLIV и соединением формулы XLV. Соединение формулы XLV содержит Y = CO или CH, L' равняется нулю, или представляет собой линкер или часть линкера, и может быть получен посредством способов, легко доступных специалисту в данной области техники.

[00307] Схема 11



[00308] В некоторых случаях реакционная способность, проиллюстрированная на схеме 10, может быть обратимой. Как показано на схеме 11, соединение формулы XLVII может быть подвергнуто восстановительному алкилированию в присутствии соединения формулы XLVIII с образованием гетеробифункциональных деструктивных соединений формулы XLIX. В данном случае L может представлять собой связь, ациклический, циклический, гетероциклический или спирогетероциклический фрагмент PTM, а L' может представлять собой связь, линкер или часть линкера, и 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.

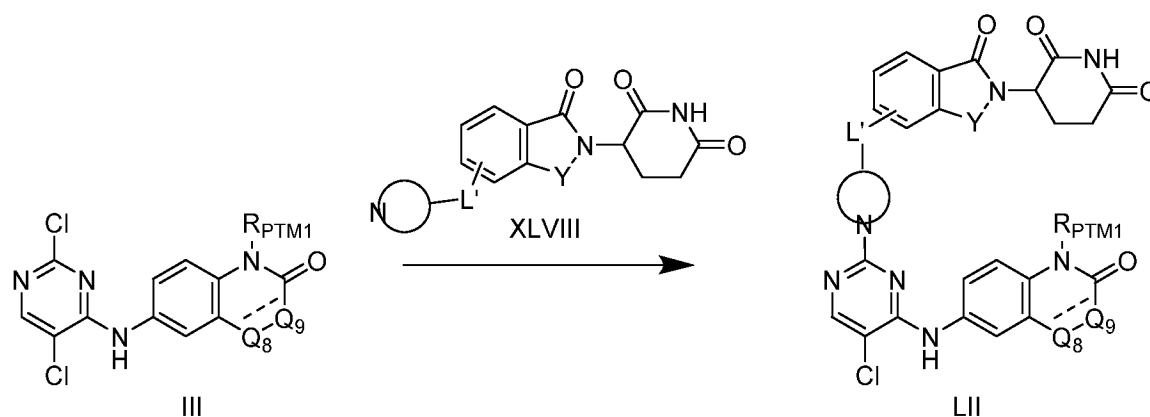
[00309] Схема 12



[00310] В других случаях гетеробифункциональное деструктивное соединение может быть образовано посредством реакции нуклеофильного замещения,

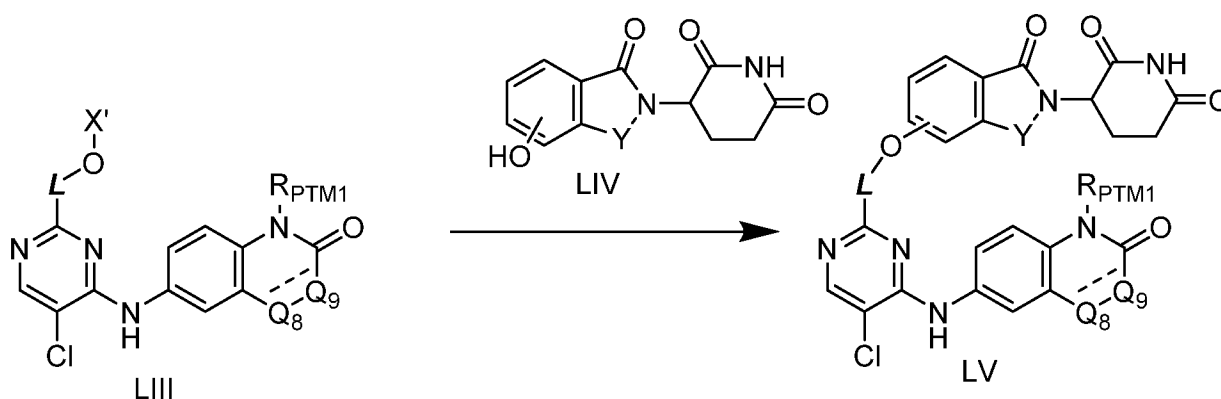
как показано на схеме 12. В данном случае L и NH являются такими, как было ранее описано для соединения формулы XLVII. Что касается соединения формулы L, то Y представляет собой либо CO, либо CH, L' может представлять собой линкер или часть линкера, а X представляет собой уходящую группу, такую как, без ограничения, бром или O-тозилат. В некоторых случаях, очевидных для практикующего специалиста, L' также может равняться нулю, когда X представляет собой F. Гетеробифункциональное деструктивное соединение формулы LI может быть образовано посредством объединения соединений формулы XLVII и L в растворителе, таком как DMSO, в присутствии основания, например DIEA, и при нагревании или без него по мере необходимости.

[00311] Схема 13



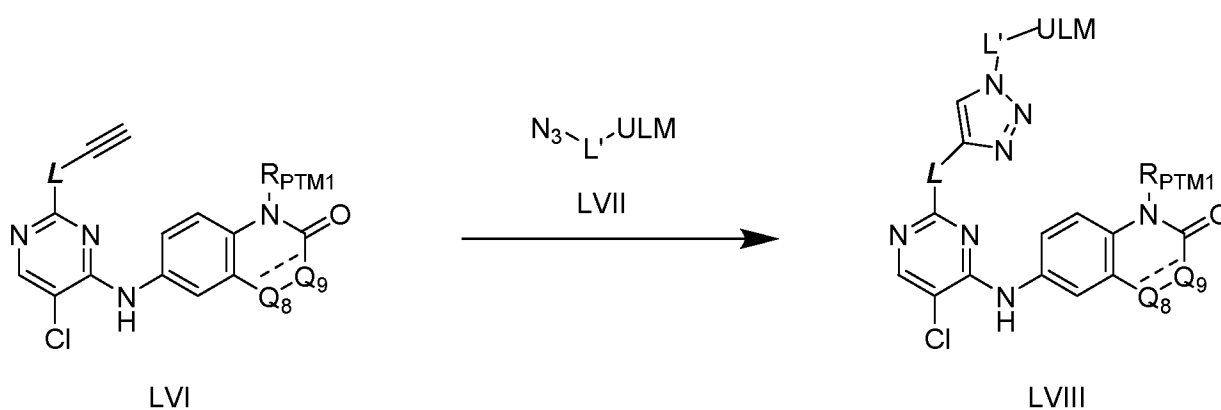
[00312] В других случаях может быть предпочтительным образование гетеробифункционального деструктивного соединения формулы LII с использованием соединения XLVIII, где лиганд цереблona, линкер и фрагмент PTM образуют полную субъединицу, как показано на схеме 13. Условия данной реакции обычно требуют наличия растворителя, такого как DMSO, основания, такого как DIEA, и нагревания. Соединения формулы XLVIII могут быть получены посредством способов, известных и доступных специалисту в данной области техники.

[00313] Схема 14



[00314] Молекулы-деструкторы формулы LV могут быть образованы посредством реакции сочетания соединений формулы LIII, где *L* представляет собой ациклический, циклический, гетероциклический или спирогетероциклический фрагмент, как было ранее описано, и X' представляет собой либо H, либо фрагмент сульфоната, который с O образует активный сложный эфир, такой как тозилат. Если X' = H, соединение формулы LV может быть получено с помощью реакции Мицунобу, как было ранее описано. Если O-X' вместе представляют собой сложный сульфонатный эфир, соединение формулы LIII может вступать в реакцию с соединением формулы LIV в присутствии основания, такого как K₂CO₃, в растворителе, таком как DMF.

[00315] Схема 15

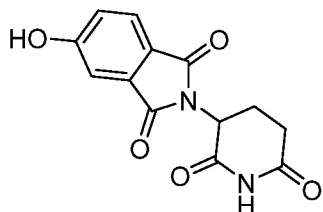


[00316] Гетеробифункциональные соединения формулы LVIII могут быть получены с применением клик-химии (в качестве обзора см. Thirumurigan et al., 2013, *Chem. Rev.* 113, 7, 4905–4979) из соединения формулы LVI, где *L* представляет собой ациклический, циклический, гетероциклический или спирогетероциклический фрагмент, описанный ранее, с концевой алкинильной группой соединения формулы LVII, где линкер (L'), содержащий концевую азидогруппу, присоединяется к ULM

посредством способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Неограничивающим примером условий клик-химии является перемешивание DMSO-раствора соединений формулы LVI и LVII в присутствии CuI и DIEA.

[00317] Процедуры синтеза

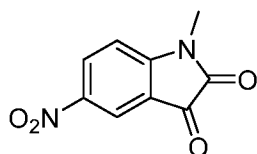
[00318] Стадия 1: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона



[00319] В раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона (4,1 г, 24,7 ммоль, 1,50 экв., HCl-соль) в уксусной кислоте (45 мл) загружали ацетат натрия (4,1 г, 49,4 ммоль, 3,00 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли 4-гидроксифталевую кислоту (3,0 г, 16,5 ммоль, 1,00 экв.) и нагревали до 120°C, перемешивали в течение дополнительных 11 часов. Смесь концентрировали и затем выливали в воду (20 мл), а затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = от 50:1 до 10:1) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (3,9 г, 14,3 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 275 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,19—10,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20—7,08 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,34 (br s, 1H), 2,95—2,81 (m, 1H), 2,64—2,55 (m, 1H), 2,08—1,98 (m, 1H).

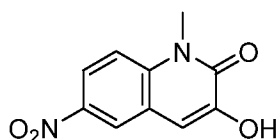
[00320] Синтез 6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2(1H)-она (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративных соединений 179, 164, 187, 165, 169 и 170)

[00321] Стадия 1: получение 1-метил-5-нитроиндолин-2,3-диона



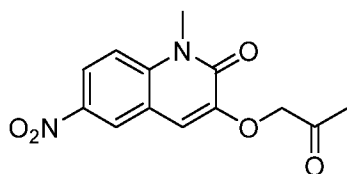
[00322] В смесь 5-нитроиндолин-2,3-диона (5 г, 26,04 ммоль), K_2CO_3 (14,1 г, 29,94 ммоль) в DMF (10,0 мл) по каплям добавляли CH_3I (4,1 г, 28,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После гашения с помощью H_2O (20 мл) смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (2,2 г) в виде черного твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 207,1 $[M+1]^+$.

[00323] Стадия 2: получение 3-гидрокси-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она



[00324] В раствор 1-метил-5-нитроиндолин-2,3-диона (100 мг, 0,485 ммоль), $TMSCH_2N_2$ (110,8 мг, 0,971 ммоль) в DCM (10 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли $Sc(OTf)_3$ (24,1 мг, 0,0485 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После гашения с помощью H_2O (5 мл) смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (50 мг) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 221,1 $[M+1]^+$.

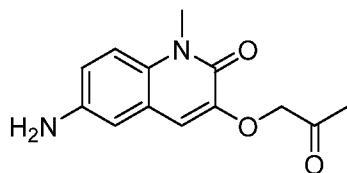
[00325] Стадия 3: получение 1-метил-6-нитро-3-(2-оксопропокси)хинолин-2(1H)-она



[00326] В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-гидрокси-1-метил-6-нитро-1,2-дигидрохинолин-2-он (600,0 мг, 2,7 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (1,1 г, 0,1 ммоль, 3,0 экв.), 1-бромпропан-2-он (441,8 мг, 3,2 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием

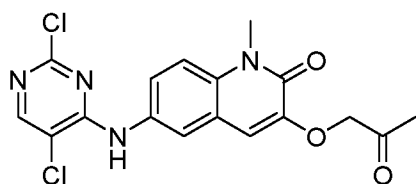
смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 295,0 мг (39%) 1-метил-6-нитро-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-она в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 277,05 [M+1]⁺.

[00327] Стадия 4: получение 6-амино-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2(1H)-она



[00328] В 100-мл круглодонной колбе в раствор 1-метил-6-нитро-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-она (295,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и DMF (3 мл) добавляли Pd/C (10%, 20,0 мг) в атмосфере азота. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при 40°C в течение 2 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 245,0 мг (93%) 6-амино-1-метил-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-она в виде желтого твердого вещества.

[00329] Стадия 5: получение 6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2(1H)-она

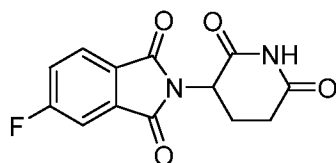


[00330] В 20-мл герметичную пробирку помещали 6-амино-1-метил-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он (245,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (385,4 мг, 2,9 ммоль, 3,0 экв.), 2,4,5-трихлорпиримидин (181,3 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем

с элюированием этилацетатом. Это обеспечивало получение 210,0 мг (54%) 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-2-она в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 393,00 [M+1]⁺.

[00331] Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративных соединений 26, 164, 187, 165, 169 и 170)

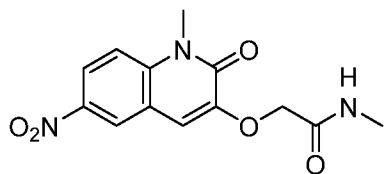
[00332] Стадия 1: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона



[00333] Смесь 4-фторфталевой кислоты (1,0 г, 5,4 ммоль) и CDI (1,1'-карбонилдиимидазола) (1,9 мг, 11,9 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В перемешиваемый раствор добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (894 мг, 5,4 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который перемешивали в воде (30 мл) в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением неочищенного остатка, который высушивали в печи при 50°C с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (1,4 г, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 277,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,03—2,11 (m, 1H), 2,50—2,63 (m, 2H), 2,85—2,94 (m, 1H), 5,15—5,20 (m, 1H), 7,66—7,78 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 11,16 (s, 1H).

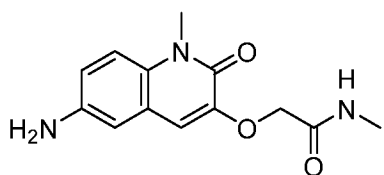
[00334] Синтез 2-(((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративных соединений 26, 191, 51, 56 и 104)

[00335] Стадия 1: получение N-метил-2-((1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)ацетамида



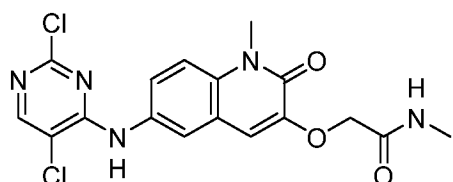
[00336] Смесь 3-гидрокси-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (727 мг, 3,30 ммоль), 2-бром-N- метилацетамида (604,7 мг, 4,03 ммоль), Cs₂CO₃ (2,15 г, 6,58 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением продукта (220 мг) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 292,1 [M+1]⁺.

[00337] Стадия 2: получение 2-((6-амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00338] Смесь N-метил-2-((1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)ацетамида (220 мг, 0,75 ммоль), Pd/C (100 мг) в смеси MeOH/DMF (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 часов в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением продукта (150 мг) в виде черного твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 262,2 [M+23]⁺.

[00339] Стадия 3: получение 2-((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

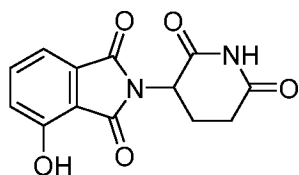


[00340] В раствор 2-((6-амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (100 мг, 0,38 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидина (83 мг, 0,46 ммоль) в DMF (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли триэтиламин (77,4 мг,

0,76 ммоль) и смесь нагревали до 70°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток поглощали в воде. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали с помощью Et₂O и высушивали под вакуумом с получением продукта (140 мг). LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 408,1 [M+1]⁺.

[00341] Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративного соединения 191)

[00342] Стадия 1: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона

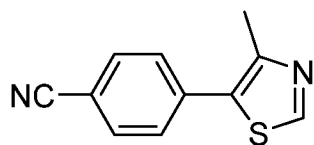


[00343] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-гидрокси-1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-диона (1 г, 6,09 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (30 мл), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,1 г, 6,71 ммоль, 1,10 экв.), NaOAc (750 мг, 9,15 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 120°C. Реакционную смесь охлаждали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 100 мл дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1 x 20 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (20:1). Это обеспечивало получение 350 мг (21%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 273 [M-1]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,154 (b, 1H), 11,139 (s, 1H), 7,692—7,625 (m, 1H), 7,325—7,234 (m, 2H), 5,100—5,039 (m, 1H), 2,947—2,825 (m, 1H), 2,611—2,445 (m, 2H), 2,036—2,002 (m, 1H).

[00344] Синтез гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-

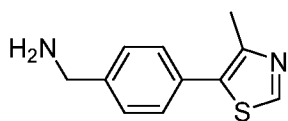
карбоксамид (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративного соединения 51)

[00345] Стадия 1: получение 4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрила



[00346] В круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 4-бромбензонитрила (20 г, 109,88 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (250 мл), 4-метил-1,3-тиазол (21,88 г, 220,67 ммоль, 2,00 экв.), Pd(OAc)₂ (743 мг, 3,31 ммоль, 0,03 экв.) и KOAc (21,66 г, 220,71 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 150°C. Реакционную смесь охлаждали с помощью бани с водой/льдом и разбавляли с помощью 1 л воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 300 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 3 x 300 мл воды и 1 x 300 мл солевого раствора, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью Combi-Flash с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100-1:5). Это обеспечивало получение 20 г (91%) 4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)бензонитрила в виде бежевого твердого вещества.

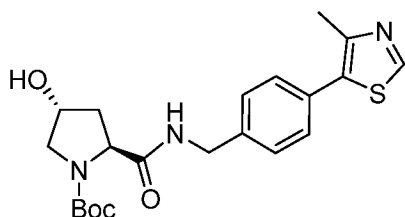
[00347] Стадия 2: получение (4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)метанамина



[00348] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)бензонитрил (35 г, 174,77 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (1000 мл). За этим следовало добавление порциями LiAlH₄ (20 г, 526,32 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C за 10 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 60°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью бани с водой/льдом, затем гасили путем добавления 20 мл воды, 20 мл NaOH (15%) и 60 мл воды. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл этилацетата. Твердые

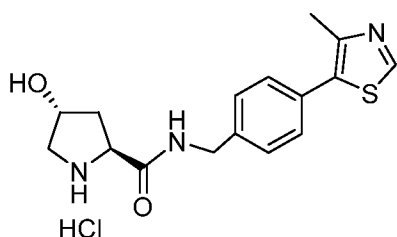
вещества отфильтровывали. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 20 г (56%) [4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метанамина в виде желтого масла.

[00349] Стадия 3: получение *трет*-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата



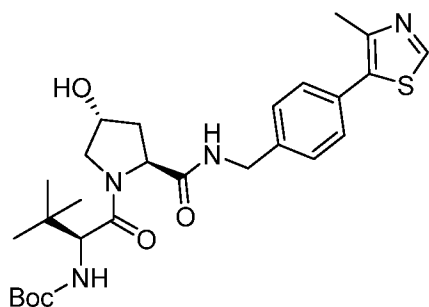
[00350] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (2S,4R)-1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновую кислоту (2,7 г, 11,68 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (30 мл), DIEA (2,52 г, 19,50 ммоль, 1,20 экв.), NATU (4,47 г, 11,76 ммоль, 1,20 экв.), [4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метанамин (2 г, 9,79 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды и экстрагировали с помощью 3 x 20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (20:1). Это обеспечивало получение 1 г (24%) трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

[00351] Стадия 4: получение гидрохлорида (2S,4R)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамиды



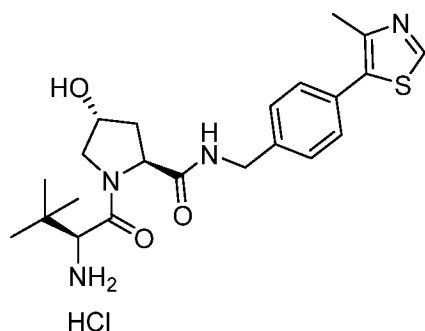
[00352] В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-([4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (45 г, 107,78 ммоль, 1,00 экв.), раствор хлороводорода (13,44 л) в диоксане (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 37,3 г (98%) гидрохлорида (2S,4R)-4-гидрокси-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.

[00353] Стадия 5: получение *трет-бутил-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата*



[00354] В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали (2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3,3-диметилбутановую кислоту (15,73 г, 68,01 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (500 мл), DIEA (29,2 г, 225,94 ммоль, 4,00 экв.), NATU (25,9 г, 68,12 ммоль, 1,20 экв.) и (2S,4R)-2-амино-5-хлор-4-гидрокси-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пентанамид (20 г, 56,52 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали 16 часов при 20°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды и экстрагировали с помощью 3 x 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1). Это обеспечивало получение 15,2 г (51%) трет-бутил-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил)карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества.

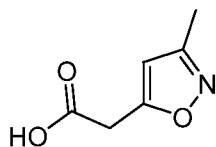
[00355] Стадия 6: получение гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид



[00356] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил)карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (12 г, 22,61 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20 мл) и раствор хлороводорода (3,584 л) в диоксане (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 5,1 г (48%) гидрохлорида (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 431 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,84—9,82 (s, 1H), 7,58—7,54 (m, 4H), 4,71—4,41 (m, 4H), 4,13—4,08 (m, 1H), 3,86—3,71 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,60—2,58 (s, 3H), 2,35—2,07 (m, 2H), 1,19—1,12 (m, 9H).

[00357] Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративного соединения 56)

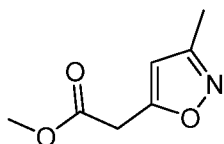
[00358] Стадия 1: получение 2-(3-метилизоксазол-5-ил)уксусной кислоты



[00359] В раствор 3,5-диметилизоксазола (15 г, 154,46 ммоль, 15 мл, 1 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 77 мл,

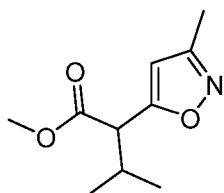
1,25 экв.) при -78°C в атмосфере азота, смесь перемешивали при -55°C в течение 30 минут, а затем диоксид углерода барботировали в смесь в течение 30 минут, смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Водную фазу регулировали с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (2 М) до $\text{pH} = 2$, смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл, три раза), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(3-метилизоксазол-5-ил)уксусной кислоты (10 г, 70,86 ммоль, выход 46%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,74 (br s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

[00360] Стадия 2: получение метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетата



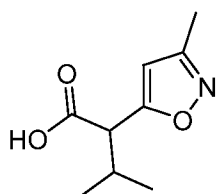
[00361] В раствор 2-(3-метилизоксазол-5-ил)уксусной кислоты (10 г, 70,86 ммоль, 1 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли тионилхлорид (12,65 г, 106,29 ммоль, 7,71 мл, 1,5 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл), а затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), органическую фазу высушивали безводным, фильтровали и фильтрат конденсировали с получением метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетата (10 г, 64,45 ммоль, выход 91%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

[00362] Стадия 3: получение метил-3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноата



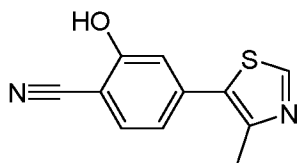
[00363] В раствор метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетата (10 г, 64,45 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли гидрид натрия (3,87 г, 96,68 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 0°C, а затем добавляли 2-йодпропан (13,15 г, 77,34 ммоль, 7,74 мл, 1,2 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительный 2-йодпропан (2,55 г, 15,00 ммоль, 1,5 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Смесь гасили водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М, 300 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл, три раза), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил-3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноата (13 г) в виде коричневого масла.

[00364] Стадия 4: получение 3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутановой кислоты



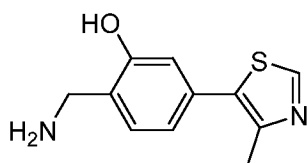
[00365] В раствор метил-3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноата (12,7 г, 64,39 ммоль, 1 экв.) в метаноле (90 мл) и воде (60 мл) добавляли гидроксид натрия (12,88 г, 321,96 ммоль, 5 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали с удалением метанола, а затем остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл), водную фазу регулировали водным раствором хлористоводородной кислоты (2 М) до pH = 3, а затем смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл, три раза), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, это неочищенное вещество очищали с помощью препаративной флеш-НPLC, фракцию ацетонитрила удаляли, и остаток экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 5), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением продукта — 3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутановой кислоты (7,5 г, 40,94 ммоль, выход 63%) — в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,26 (s, 1H), 3,58 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 2,33—2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[00366] Стадия 5: получение 2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрила



[00367] В раствор 4-бром-2-гидрокси-бензонитрила (15 г, 75,75 ммоль, 1 экв.) и 4-метилтиазола (20,28 г, 204,53 ммоль, 19 мл, 2,7 экв.) в N-метилпирролидоне (150 мл) добавляли ацетат калия (22,30 г, 227,25 ммоль, 3 экв.) и ацетат палладия (1,70 г, 7,58 ммоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 6 часов. Смесь гасили водой (500 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл, дважды), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, а затем метил-трет-бутиловый эфир (500 мл) добавляли в смесь и органическую фазу промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл, дважды). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1). Соединение — 2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрил (11 г, 50,87 ммоль, выход 67%) — получали в виде желтого твердого вещества.

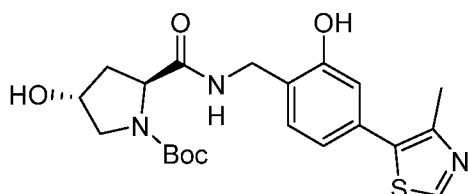
[00368] Стадия 6: получение 2-(аминометил)-5-(4-метилтиазол-5-ил)фенола



[00369] В раствор 2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрила (11 г, 50,87 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли алюмогидрид лития (7,72 г, 203,46 ммоль, 4 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь гасили водой (8 мл) при 0°C и затем 15% водным раствором гидроксида натрия (8 мл), а затем водой (8 мл), добавляли безводный сульфат натрия (30 г), смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, фильтровали, и к твердому веществу добавляли смесь дихлорметан/метанол (4/1, 50 мл), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, фильтровали, и объединенный фильтрат концентрировали

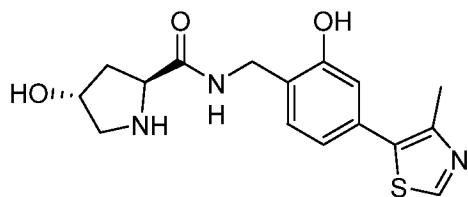
с получением 2-(аминометил)-5-(4-метилтиазол-5-ил)фенола (7 г, 31,78 ммоль, выход 62%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,82 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J = 1,7, 7,5$ Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

[00370] Стадия 7: получение трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата



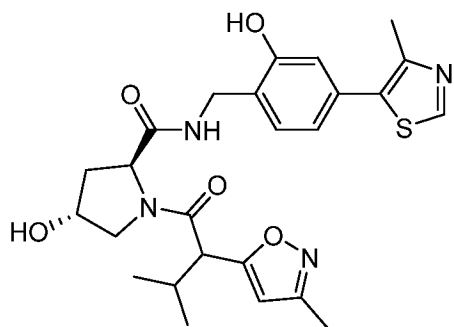
[00371] В раствор 2-(аминометил)-5-(4-метилтиазол-5-ил)фенола (7 г, 31,78 ммоль, 1 экв.) и (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (7,35 г, 31,78 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (70 мл) добавляли диизопропилэтиламин (12,32 г, 95,33 ммоль, 16,60 мл, 3 экв.), а затем НАТУ (13,29 г, 34,95 ммоль, 1,1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительные (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновую кислоту (7,35 г, 31,78 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (12,08 г, 31,78 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл, дважды), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, это неочищенное вещество растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (2/1, 150 мл) и добавляли гидроксид лития (3 г), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (300 мл) и регулировали с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (0,5 М) до pH = 7, смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл, дважды), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, этот неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2—10% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (6,9 г, 15,92 ммоль, выход 50%) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 434,1 $[\text{M}+1]^+$.

[00372] Стадия 8: получение (2S,4R)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид



[00373] В раствор трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (6,9 г, 15,92 ммоль, 1 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли смесь хлороводород/диоксан (4 М, 30 мл, 7,54 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 20 минут. Смесь концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества, этот неочищенный продукт растирали в порошок с этилацетатом и петролейным эфиром (1:1, 20 мл), смесь фильтровали и твердое вещество высушивали с помощью роторного испарителя с получением продукта — (2S,4R)-4-гидрокси-N-[[2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (4,83 г, 13,06 ммоль, выход 82%, хлористоводородная кислота) — в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (br s, 1H), 9,11—8,95 (m, 2H), 8,66 (br s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,90 (dd, *J* = 1,7, 7,8 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,40—4,26 (m, 3H), 3,41—3,27 (m, 1H), 3,13—3,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (br dd, *J* = 7,5, 12,7 Гц, 1H), 1,96—1,85 (m, 1H), 1,33—1,24 (m, 1H).

[00374] Стадия 9: получение (2S,4R)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид

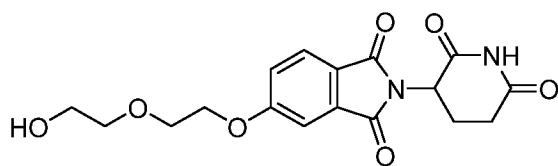


[00375] В раствор (2S,4R)-4-гидрокси-N-[[2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (4,83 г, 13,06 ммоль, 1 экв.,

гидрохлорид) в диметилформамиде (60 мл) добавляли диизопропилэтиламин (5,06 г, 39,18 ммоль, 6,82 мл, 3 экв.), а затем добавляли 3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутановую кислоту (2,39 г, 13,06 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (5,46 г, 14,36 ммоль, 1,1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл, дважды), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, фракцию ацетонитрила удаляли, и остаток экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 5), органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением продукта — (2S,4R)-4-гидрокси-N-[[2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]-1-[3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил]пирролидин-2-карбоксамид (4,0 г, 8,02 ммоль, выход 61%) — в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,39—7,23 (m, 1H), 6,98—6,86 (m, 2H), 6,31—6,06 (m, 1H), 4,65—4,28 (m, 4H), 3,94—3,48 (m, 3H), 2,52—2,45 (m, 3H), 2,42—2,31 (m, 1H), 2,26—2,15 (m, 4H), 2,13—2,03 (m, 1H), 1,08—1,01 (m, 3H), 0,92—0,81 (m, 3H).

[00376] Синтез **2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс)ацетальдегида (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративного соединения 74)**

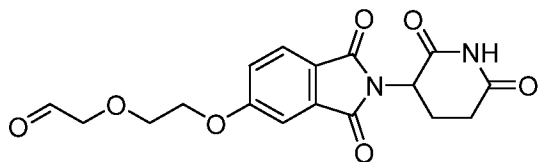
[00377] Стадия 1: получение **2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)изоиндолин-1,3-диона**



[00378] В раствор трет-бутил-3-гидрокси-3-(фенилэтинил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 7,29 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 2,2'-оксидиэтанол натрия (959 мг, 8,75 ммоль), DIAD (5,9 г, 29,16 ммоль) и Rh₃P (7,65 г, 29,16 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью EA (15 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографической колонки смесью PE:EA = 10:1~3:1 с получением

необходимого продукта (1,2 г, выход 45,4%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 363,1 [M+1]⁺.

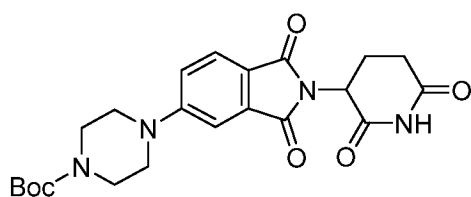
[00379] Стадия 2: получение 2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)ацетальдегида



[00380] Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,83 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли IBX (278 мг, 0,99 ммоль) при к. т. Смесь нагревали до 80 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта (300 мг) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 361,2 [M+1]⁺.

[00381] Синтез гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение, применяемое для получения иллюстративного соединения 104)

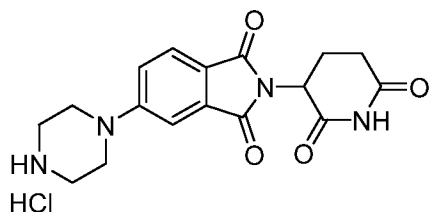
[00382] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[00383] В раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (10 г, 36,2 ммоль) в NMP (70 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (13,47 г, 72,5 ммоль) и DIPEA (18,6 г, 14,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 100~2/1) с получением

необходимого продукта (14 г, 31,67 ммоль, 87,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,92—4,96 (m, 1H), 3,60—3,61 (m, 4H), 3,40—3,41 (m, 4H), 2,72—2,92 (m, 3H), 2,12—2,15 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

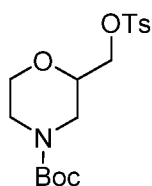
[00384] Стадия 2: получение гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00385] В раствор трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (14 г, 31,67 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 5 н. HCl в диоксане (30 мл, 150 ммоль) при 25°C . После перемешивания в течение 3 часов растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта — гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона — в виде желтого твердого вещества (12 г, 31,67 ммоль, 100% выход). LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 343,1 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,07—5,11 (m, 1H), 3,69—3,72 (m, 4H), 3,39—3,41 (m, 4H), 2,82—2,91 (m, 1H), 2,66—2,76 (m, 2H), 2,10—2,13 (m, 1H).

[00386] Синтез 5-((4-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)морфолин-2-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 179)

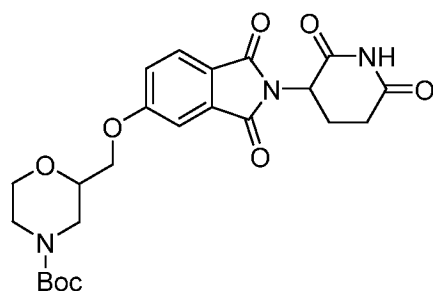
[00387] Стадия 1: получение трет-бутил-2-((тозилокси)метил)морфолин-4-карбоксилата



[00388] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (3300 мг, 15,19 ммоль, 1,0 экв.), п-

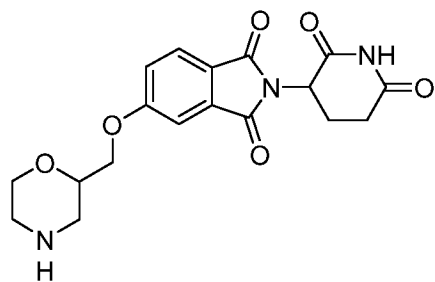
толуолсульфонилхлорид (4343 мг, 22,8 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (186 мг, 1,5 ммоль, 0,1 экв.), Et₃N (4611 мг, 45,6 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 40 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью (40 мл x 3) дихлорметана. Объединенный органический слой промывали с помощью (40 мл x 3) солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (4/6). Это обеспечивало получение 5,2 г (92%) трет-бутил-2-[[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилата в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 372 [M+1]⁺.

[00389] Стадия 2: получение трет-бутил-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата



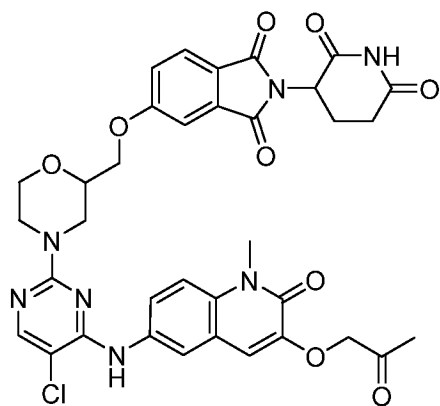
[00390] В 30-мл герметичную пробирку помещали трет-бутил-2-[[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилат (1113 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (828 мг, 6,0 ммоль, 2,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-дион (822 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 70°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 754 мг (53%) трет-бутил-2-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)морфолин-4-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 418 [M-55]⁺.

[00391] Стадия 3: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(морфолин-2-илметокси)изоиндолин-1,3-диона



[00392] В 20-мл флакон помещали трет-бутил-2-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (473 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и хлороводород (4 М в диоксане, 4,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 377 мг 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(морфолин-2-илметокси)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 374 [M+1]⁺.

[00393] Стадия 4: получение 5-((4-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)морфолин-2-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

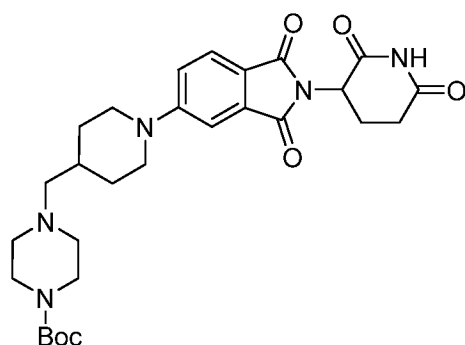


[00394] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(морфолин-2-илметокси)изоиндол-1,3-дион (340 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (588,5 мг, 4,6 ммоль, 5,0 экв.), 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (358 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 60 мг (9%) 5-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)морфолин-2-ил]метокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. LC/MS

(ESI) *масса/заряд*: 730 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,74—7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,1, 5,4 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,44 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,37—4,07 (m, 3H), 3,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 2,91 (dt, J = 41,1, 11,4 Гц, 3H), 2,73—2,53 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (d, J = 10,9 Гц, 1H).

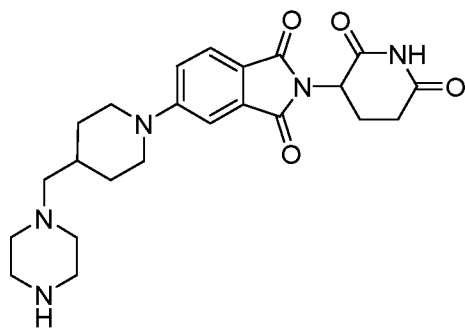
[00395] Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 26)

[00396] Стадия 1: получение трет-бутил-4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



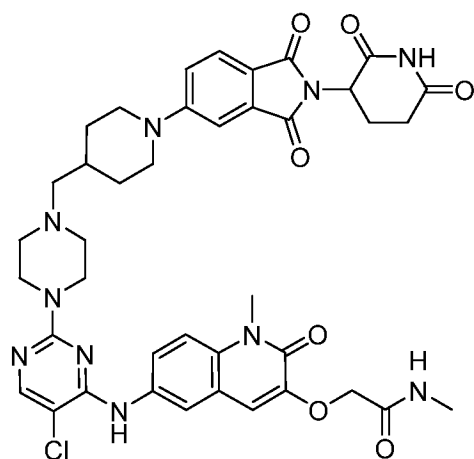
[00397] В 30-мл герметичную пробирку помещали трет-бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 2,117 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (584,77 мг, 2,117 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (820,83 мг, 6,351 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 520 мг трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желто-зеленого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 540,25 [M+1]⁺.

[00398] Стадия 2: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00399] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилат (520 мг, 0,964 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл), к которому добавляли хлороводород в растворе 1,4-диоксана (4,0 М, 15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 400 мг 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона в виде желтого порошка. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 440,20 [M+1]⁺.

[00400] Стадия 3: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

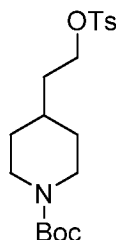


[00401] В 30-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (200 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (185,8 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (176,43 мг, 1,365 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (20 мл). Полученную смесь

перемешивали в течение 4 часов при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 52,0 мг 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 811,30 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 2H), 7,80—7,70 (m, 1H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,55—7,45 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,15—7,05 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15—4,00 (m, 2H), 3,75—3,65 (m, 3H), 3,65—3,60 (m, 4H), 3,05—2,85 (m, 3H), 2,70—2,60 (m, 4H), 2,60—2,55 (m, 1H), 2,45—2,34 (m, 4H), 2,25—2,15 (m, 2H), 2,10—2,00 (m, 1H), 2,00—1,80 (m, 3H), 1,30—1,10 (m, 2H).

[00402] Синтез 5-(3-(2-(1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 164)

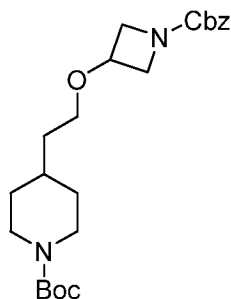
[00403] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(2-(тозилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата



[00404] В 500-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (10 г, 43,607 ммоль, 1,00 экв.), DCM (300 мл). За этим следовало добавление TsCl (10 г, 52,453 ммоль, 1,20 экв.) и TEA (13,00 г, 128,471 ммоль, 2,95 экв.) с перемешиванием при комнатной температуре. Затем добавляли DMAP (550 мг, 4,502 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (120 мл x 3) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью

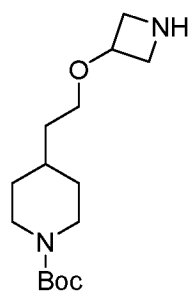
колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (6:4). Это обеспечивало получение 16,4 г (98%) трет-бутил-4-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 328,05 [M-55]⁺.

[00405] Стадия 2: получение трет-бутил-4-(2-((1-((бензилокси)карбонил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата



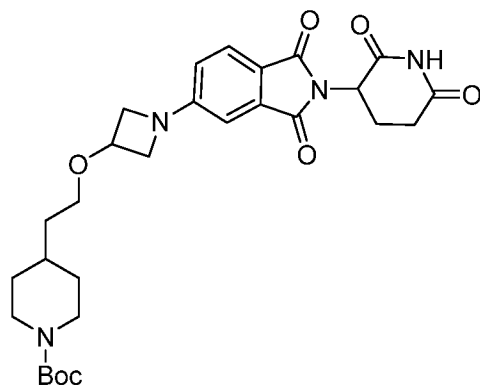
[00406] В раствор бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,75 г, 13,270 ммоль, 1,02 экв.) в DMF (50 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 750 мг, 18,752 ммоль, 1,44 экв.) при 0° в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°. Затем добавляли трет-бутил-4-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этил]пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 13,038 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (10 мл). Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали при 45° в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 2,7 г (49%) трет-бутил-4-[2-([1-[(бензилокси)карбонил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 441,20 [M+23]⁺.

[00407] Стадия 3: получение трет-бутил-4-(2-(азетидин-3-илокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата



[00408] В раствор трет-бутил-4-[2-([1-[(бензилокси)карбонил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилата (2,60 г, 6,212 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (120 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (10%, 500 мг) в атмосфере азота в 250-мл круглодонной колбе. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре на масляной бане в течение 2 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 1,56 г (88%) трет-бутил-4-[2-(азетидин-3-илокси)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

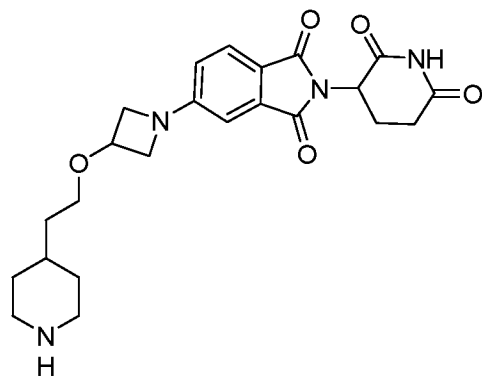
[00409] Стадия 4: получение трет-бутил-4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата



[00410] В 25-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-[2-(азетидин-3-илокси)этил]пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,703 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (384 мг, 1,390 ммоль, 1,98 экв.) и DMSO (4 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (0,50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120° на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой. Полученный раствор

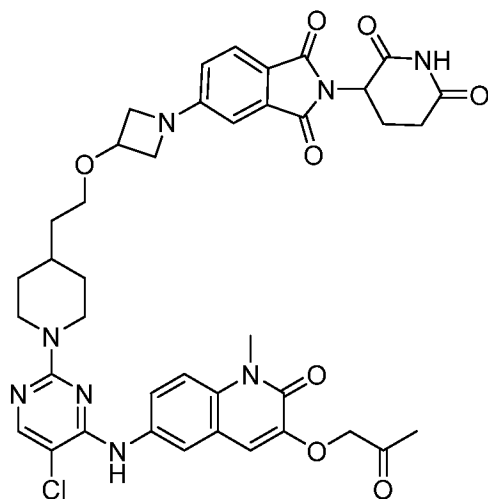
экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (13:1). Это обеспечивало получение 268 мг (70%) трет-бутил-4-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 485,15 [M-55]⁺.

[00411] Стадия 5: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00412] В раствор трет-бутил-4-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилата (152 мг, 0,281 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (6 мл) добавляли TFA (0,50 мл) в 25-мл круглодонной колбе. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 134 мг (86%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-[2-(пиперидин-4-ил)этокси]азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона; трифторуксусной кислоты в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 441,20 [M+1]⁺.

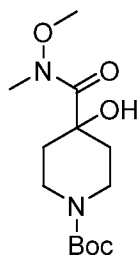
[00413] Стадия 6: получение 5-(3-(2-(1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00414] В раствор гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-[2-(пиперидин-4-ил)этокси]азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (134 мг, 0,281 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (110 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.) в 25-мл герметичной пробирке, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, затем добавляли DIEA (0,70 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120° на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 22,3 мг (10%) 5-(3-[2-[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]этокси]азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) масса/заряд: 797,30 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (br, 1H), 8,81 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89—7,88 (m, 1H), 7,72—7,63 (m, 2H), 7,46—7,43 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67—6,64 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,47—4,44 (m, 3H), 4,27—4,22 (m, 2H), 3,86—3,82 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49—3,45 (m, 2H), 2,92—2,77 (m, 3H), 2,60—2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07—1,99 (m, 1H), 1,71—1,67 (m, 3H), 1,50—1,48 (m, 2H), 1,09—1,05 (m, 2H).

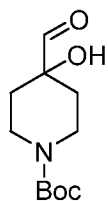
[00415] Синтез 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 187)

[00416] Стадия 1: получение трет-бутил-4-гидрокси-4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата



[00417] В перемешиваемый раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты (1,90 г, 7,746 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (0,91 г, 9,330 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (5,0 мл) порциями добавляли DIEA (3,10 мл, 17,797 ммоль, 3,00 экв.) и BOP (4,11 г, 9,293 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, а затем гасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1) трет-бутил-4-гидрокси-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 49,3%) в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 289,17 [M+1]⁺.

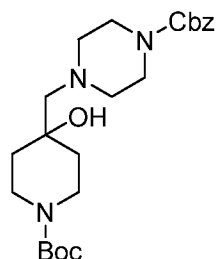
[00418] Стадия 2: получение трет-бутил-4-формил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



[00419] В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор трет-бутил-4-гидрокси-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (810,00 мг, 2,809 ммоль, 1,00 экв.) в THF (50 мл). После охлаждения до -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (1 M в THF) (6,00 мл, 2,0 экв.) в течение периода,

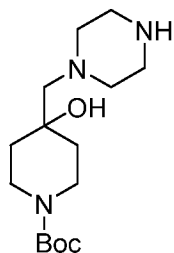
составлявшего 5 минут, и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (0,5 мл), 15% NaOH (0,5 мл) и воды (0,6 мл) при -78°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение трет-бутил-4-формил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (589 мг, 91,45%) в виде светло-желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 230,13 [M+1]⁺.

[00420] Стадия 3: получение бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



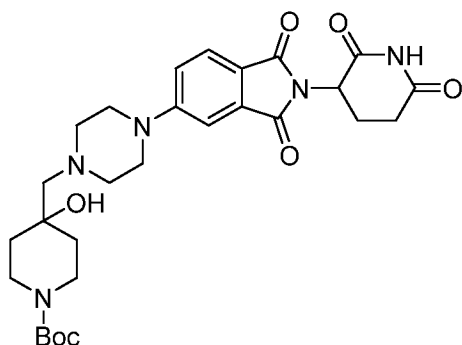
[00421] Раствор трет-бутил-4-формил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (191,00 мг, 0,833 ммоль, 1,00 экв.) и бензилпиперазин-1-карбоксилата (183,50 мг, 0,833 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (10,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь добавляли NaBH(AcO)₃ (529,68 мг, 2,499 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) при комнатной температуре и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением бензил-4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (217 мг, 60,1%) в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 444,26 [M+1]⁺.

[00422] Стадия 4: получение трет-бутил-4-гидрокси-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата



[00423] В раствор бензил-4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (217,00 мг, 1,00 экв.) в изопропиловом спирте (10,0 мл) добавляли Pd/C (30,00 мг, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение трет-бутил-4-гидрокси-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (37,1 мг, 50,1%) в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 230,22 [M+1]⁺.

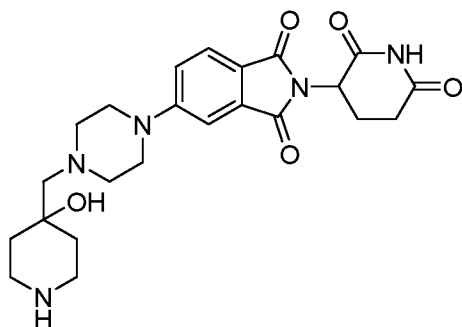
[00424] Стадия 5: получение трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



[00425] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-гидрокси-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (37,10 мг, 0,124 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (34,23 мг, 0,124 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (1,50 мл, 0,019 ммоль, 0,15 экв.) добавляли DIEA (48,04 мг, 0,372 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение

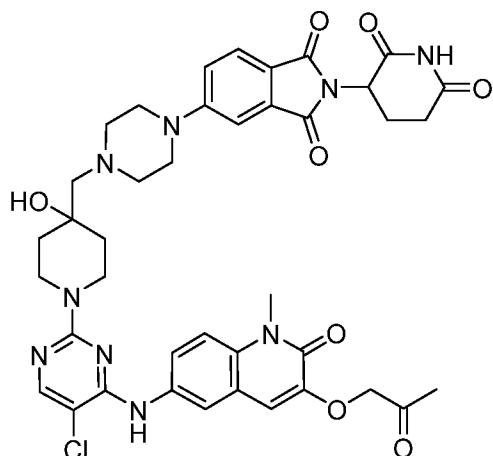
2 часов при 100°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Смесь концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (67,1 мг, 97,5%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 556,27 [M+1]⁺.

[00426] Стадия 6: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00427] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (58,00 мг, 1,00 экв.) в HCl (газообразный) и в 1,4-диоксане (5,00 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (35,0 мг, 74,5%) в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 456,27 [M+1]⁺.

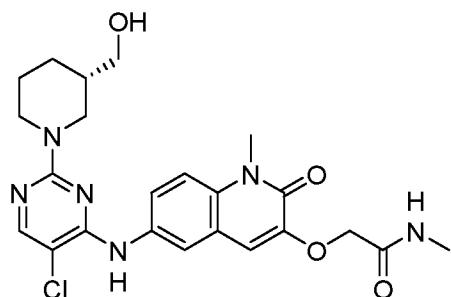
[00428] Стадия 7: получение 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00429] В перемешиваемый раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (196,30 мг, 0,431 ммоль, 1,00 экв.) и 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (169,45 мг, 0,431 ммоль, 1 экв.) в DMSO (3,00 мл, 42,236 ммоль, 98,01 экв.) по каплям добавляли DIEA (167,09 мг, 1,293 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100 °С атмосфера азота. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой. Это обеспечивало получение (31,0 мг, 8,9%) 5-(4-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 812,35 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Гц, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,86 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 8,4 Гц, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,52 (s, 4H), 1,39 (s, 2H).

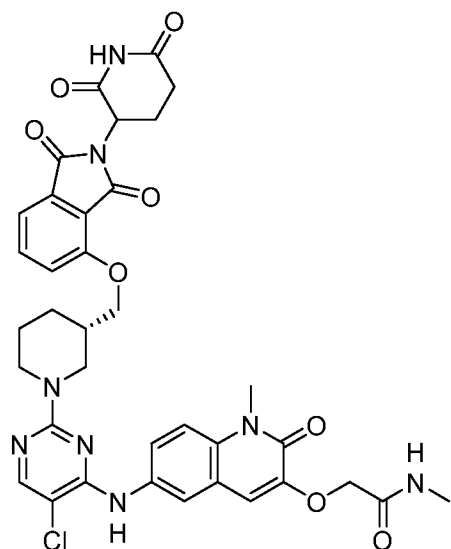
[00430] Синтез 2-(((6-((5-хлор-2-((3S)-3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 191)

[00431] Стадия 1: получение (S)-2-(((6-((5-хлор-2-(3-(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00432] Смесь 2-((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (100 мг, 0,24 ммоль), пиперидин-4-илметанола (34 мг, 0,294 ммоль) и триэтиламина (99,2 мг, 0,98 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили с помощью H₂O. Смесь фильтровали и осадок собирали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением необходимого продукта (100 мг) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 487,2 [M+1]⁺.

[00433] Стадия 2: получение 2-((6-((5-хлор-2-((3S)-3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

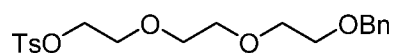


[00434] Суспензионную смесь (S)-2-((6-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (100 мг, 0,20 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (55 мг, 0,20 ммоль) и PPh₃ (65 мг, 0,48 ммоль) в THF (5 мл) нагревали до 80°C, затем по каплям добавляли DIAD

(98 мг, 0,48 ммоль. Смесь перемешивали при 80°C в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили с помощью H₂O и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта (30 мг) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 743,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,79—7,72 (m, 2H), 7,45—7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 5,08—5,03 (m, 1H), 4,56—4,51 (m, 2H), 4,43—4,35 (m, 1H), 4,26—4,18 (m, 2H), 4,15—4,14 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,01—2,89 (m, 2H), 2,86—2,82 (m, 1H), 2,65—2,53 (m, 3H), 2,01—1,93 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,52—1,50 (m, 2H).

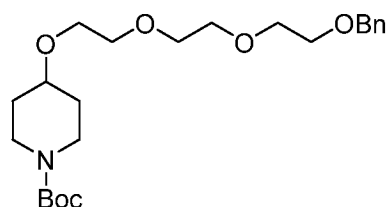
[00435] Синтез (2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутил)-14-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадеканойл)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (иллюстративное соединение 51)

[00436] Стадия 1: получение 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната



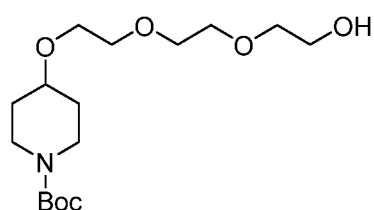
[00437] В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]этан-1-ол (7,0 г, 29,130 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл), к которому добавляли TsCl (6,7 г, 35,143 ммоль, 1,21 экв.), TEA (4 мл, 28,778 ммоль, 0,99 экв.) и DMAP (360 мг, 2,947 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 11,4 г (99,21%) 2-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]этил-4-метилбензол-1-сульфоната в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 394,95 [M+1]⁺.

[00438] Стадия 2: получение трет-бутил-4-(2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00439] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[2-[2-(бензилокси)этоксид]этоксид]этил-4-метилбензол-1-сульфонат (5,0 г, 1,1 экв.) в DMF (100 мл), к которому порциями добавляли NaH (60%, 1,0 г, 2,0 экв.) при 0°. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем медленно добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,32 г, 1 экв.) при 0°. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50° на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 3,09 г (63,29%) трет-бутил-4-(2-[2-[2-(бензилокси)этоксид]этоксид]этоксид)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

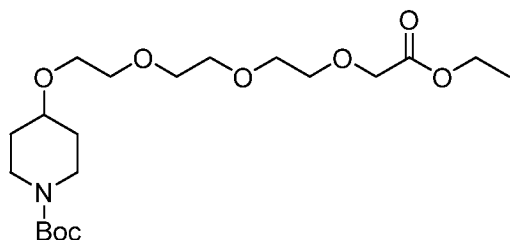
[00440] Стадия 3: получение трет-бутил-4-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид)этоксид)пиперидин-1-карбоксилата



[00441] В 100-мл круглодонной колбе в раствор трет-бутил-4-(2-[2-[2-(бензилокси)этоксид]этоксид]этоксид)пиперидин-1-карбоксилата (3,09 г, 7,295 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (10%, 2,0 г) в атмосфере азота. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 2,5 г

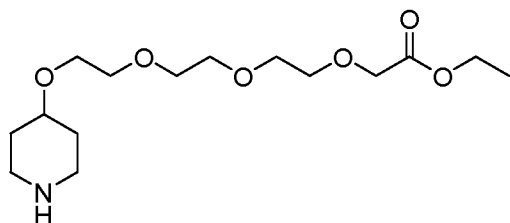
(82,78%) трет-бутил-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 334,05 [M+1]⁺.

[00442] Стадия 4: получение трет-бутил-4-((11-оксо-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00443] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (720 мг, 2,159 ммоль, 1 экв.) в DCM (35 мл). За этим следовало добавление N₂CH₂COOEt (510 мг, 4,392 ммоль, 2,03 экв.) по каплям с перемешиванием при 0°C в 10 минут. К указанному по каплям с перемешиванием добавляли BF₃·Et₂O (0,5 мл) при 0°C за 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 220 мг (24%) трет-бутил-4-(2-[2-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)этокси]этокси]этокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 442,15 [M+23]⁺.

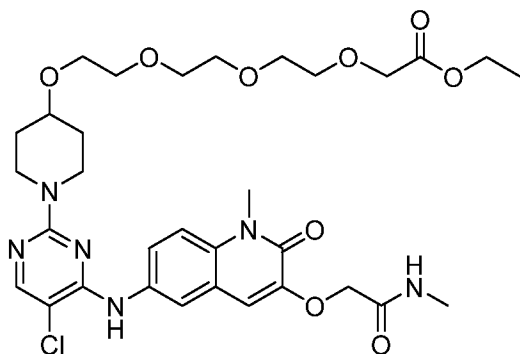
[00444] Стадия 5: получение этил-2-(2-(2-(2-(пиперидин-4-илокси)этокси)этокси)этокси)ацетата



[00445] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(2-[2-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)этокси]этокси]этокси)пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,524 ммоль, 1 экв.) и HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 4 M). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 255 мг

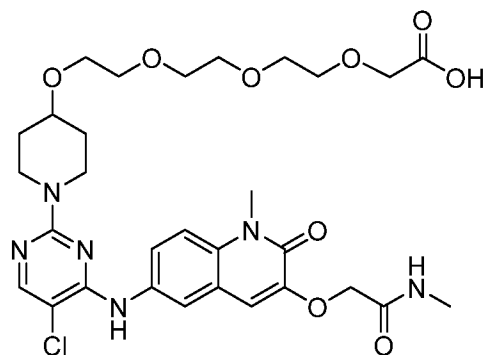
гидрохлорида этил-2-(2-[2-[2-(пиперидин-4-илокси)этоксид]этоксид]этоксид)ацетата в виде светло-желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 320,00 [M+1]⁺.

[00446] Стадия 6: получение этил-2-(2-(2-(2-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)ацетата



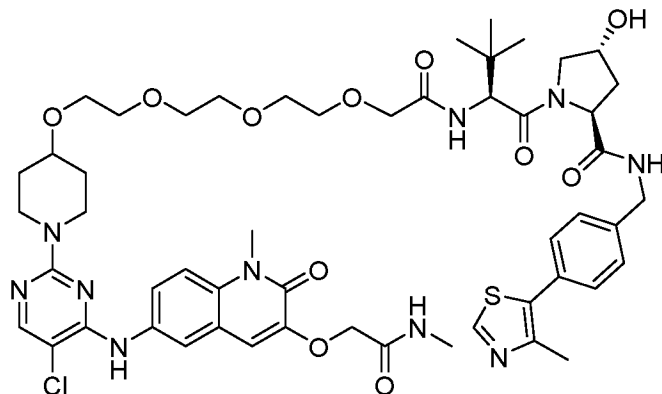
[00447] В 25-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали гидрохлорид этил-2-(2-[2-[2-(пиперидин-4-илокси)этоксид]этоксид]этоксид)ацетата (94 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (88 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.), DIEA (1,5 мл) в DMSO (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 x 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 2 x 100 мл солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 49 мг (33%) этил-2-(2-[2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этоксид]этоксид]этоксид)ацетата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 691,15 [M+1]⁺.

[00448] Стадия 7: получение 2-(2-(2-(2-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)уксусной кислоты



[00449] В 50-мл круглодонную колбу помещали этил-2-(2-[2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этокси]этокси)ацетат (39 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и гидроксид натрия (10 мг, 0,15 ммоль, 5 экв.) в H₂O (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Значение pH раствора регулировали до 6-7 с помощью HCl (водн.) (2 моль/л). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 50 мг 2-(2-[2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этокси]этокси)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 663,30 [M+1]⁺.

[00450] Стадия 8: получение (2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутил)-14-(((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадеканоил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида

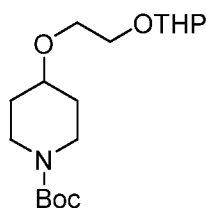


[00451] В 50-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-[2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-

ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этокси]этокси)уксусную кислоту (80 мг, 0,121 ммоль, 1 экв.), DIEA (1,0 мл), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (52 мг, 0,121 ммоль, 1,00 экв.), BOP (65 мг, 0,147 ммоль, 1,22 экв.) в DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 x 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 2 x 20 мл солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 22,4 мг (17%) (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этокси]этокси)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 1075,35/1077,35 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51—7,40 (m, 1H), 7,38 (s, 6H), 7,10 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,55 (m, 14H), 3,23 (s, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,43 (s, 4H), 1,81 (s, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 0,92 (s, 9H).

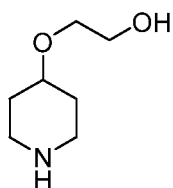
[00452] Синтез (2S,4R)-N-(2-(2-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этокси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид (иллюстративное соединение 56)

[00453] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиперидин-1-карбоксилата



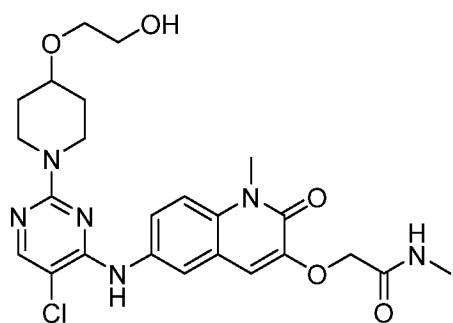
[00454] В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат (10 г, 49,685 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (10 мл), за этим следовало добавление гидрида натрия (60%, 8,0 г, 198,742 ммоль, 4 экв.) при 10°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут при 25°C внутрь по каплям добавляли 2-(2-бромэтокси)оксан (15,58 г, 74,516 ммоль, 1,5 экв.) при 10°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 90° на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,11 г (13%) трет-бутил-4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтой жидкости. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 330,15 [M+1]⁺.

[00455] Стадия 2: получение 2-(пиперидин-4-илокси)этан-1-ола



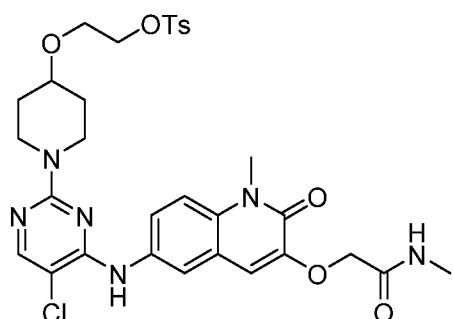
[00456] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилат (2,11 г, 6,405 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) и хлороводород (37% водный раствор, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 1,25 г гидрохлорида 2-(пиперидин-4-илокси)этан-1-ола в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 146,15 [M+1]⁺.

[00457] Стадия 3: получение 2-(((6-((5-хлор-2-(4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00458] В 30-мл герметичную пробирку помещали 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (468 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.), 2-(пиперидин-4-илокси)этан-1-ол (166 мг, 1,148 ммоль, 1 экв.), диизопропилэтиламин (2 мл) в диметилсульфоксиде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100° на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10/1). Это обеспечивало получение 351 мг (59%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 517,25 [M+1]⁺.

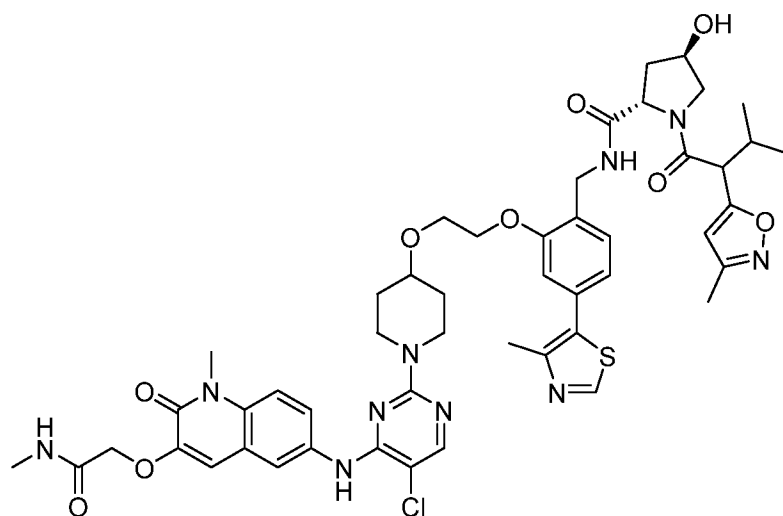
[00459] Стадия 4: получение 2-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната



[00460] В 25-мл круглодонную колбу помещали 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (340 мг, 0,658 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), TEA (199 мг, 1,973 ммоль, 3,00 экв.), TsCl (188 мг,

0,986 ммоль, 1,50 экв.), диметиламинопиридин (8 мг, 0,066 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10/1). Это обеспечивало получение 379 мг (86%) 2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этил-4-метилбензол-1-сульфоната в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 671,10 [M+1]⁺.

[00461] Стадия 5: получение (2S,4R)-N-(2-(2-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси)этоксид)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид

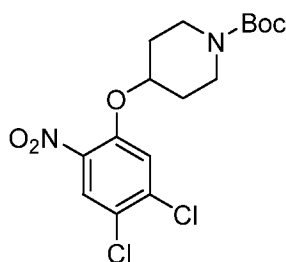


[00462] В 30-мл герметичную пробирку помещали 2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этил-4-метилбензол-1-сульфонат (100 мг, 0,149 ммоль, 1,00 экв.), (2S,4R)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид (81 мг, 0,164 ммоль, 1,10 экв.), K₂CO₃ (61 мг, 0,447 ммоль, 3,00 экв.) в диметилформамиде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70□

на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 15 мг (10%) (2S,4R)-N-([2-[2-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил)-4-гидрокси-1-[2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бутаноил]пирролидин-2-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 997,15/999,15 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,09—8,00 (m, 4H), 7,59—7,57 (m, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,52—7,45 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,37—7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,13—7,09 (m, 1H), 7,09—7,06 (m, 2H), 7,05—7,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,39—4,21 (m, 6H), 4,03 (s, 3H), 3,96—3,82 (m, 4H), 3,79—3,74 (m, 1H), 3,77—3,69 (m, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,70—2,65 (m, 2H), 2,52—2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20—2,11 (m, 2H), 2,10—2,00 (m, 1H), 2,00—1,82 (m, 4H), 1,57—1,45 (m, 3H), 1,35—1,20 (m, 3H), 1,02—0,90 (m, 3H), 0,90—0,74 (m, 3H).

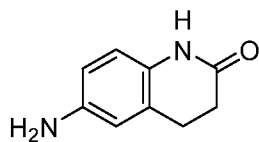
[00463] Синтез **5-(2-(2-(4-(4-хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)этокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 74)**

[00464] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(4,5-дихлор-2-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата



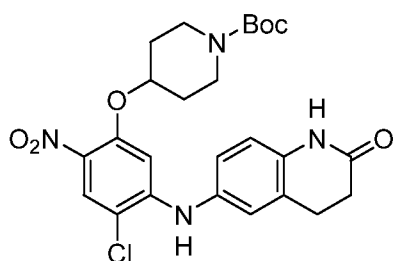
[00465] Смесь трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (481 мг, 2,9 ммоль), NaH (115 мг, 3,48 ммоль) в DMF (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли 1,2-дихлор-4-фтор-5-нитробензол (500 мг, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с получением необходимого продукта (320 мг) в виде желтого масла.

[00466] Стадия 2: получение 6-амино-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она



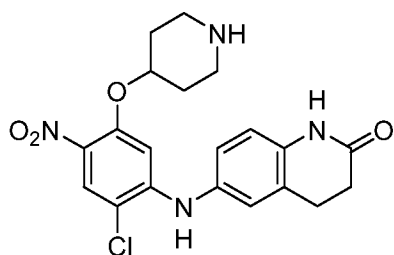
[00467] Раствор 6-нитро-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (2 г, 10,4 ммоль), Pd/C (300 мг) в этилацетате (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением продукта (1,4 г) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 163,2 [M+23]⁺.

[00468] Стадия 3: получение трет-бутил-4-(4-хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



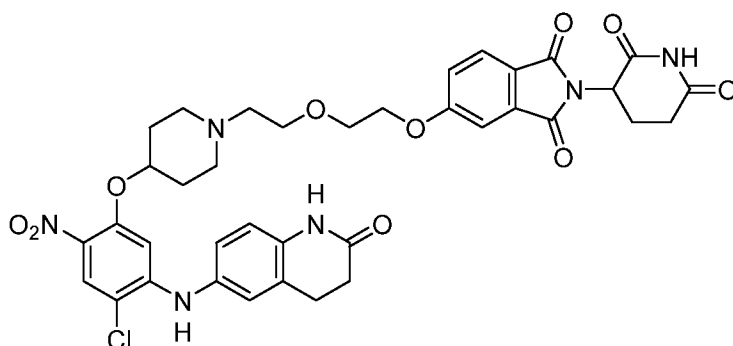
[00469] Смесь трет-бутил-4-(4,5-дихлор-2-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (182 мг, 0,465 ммоль), 6-амино-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (75,4 мг, 0,465 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,3 мг, 0,023 ммоль), BINAP (28,9 мг, 0,046 ммоль), K₂CO₃ (229,6 мг, 0,70 ммоль) в DME (3 мл) перемешивали при 100° в течение 12 часов. После гашения с помощью H₂O смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Органическую фазу концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной TLC с получением необходимого продукта (210 мг) в виде желтого твердого вещества.

[00470] Стадия 4: получение 6-((2-хлор-4-нитро-5-(пиперидин-4-илокси)фенил)амино)-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она



[00471] Смесь трет-бутил-4-(4-хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,386 ммоль) в смеси DCM/TFA (3 мл / 3 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (150 мг) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 417,2 [M+23]⁺.

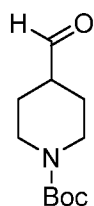
[00472] Стадия 4: получение 5-(2-(2-(4-(4-хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)этоксид)этоксид)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00473] Раствор 6-((2-хлор-4-нитро-5-(пиперидин-4-илокси)фенил)амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (200 мг, 0,26 ммоль), 2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этоксид)ацетальдегида (160 мг, 0,30 ммоль) и CH₃COONa (30 мг, 0,188 ммоль) в смеси DCM/EtOH перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли NaBH₃CN (40 мг, 0,52 ммоль). После гашения водой смесь поглощали в EA (10 мл), три раза промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта (42 мг) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 761,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,68—9,57 (s, 1H), 8,52—8,46 (s, 1H), 8,12—8,09 (s, 1H), 7,83—7,81 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34—7,32 (m, 1H), 7,16 9 (s, 1H), 7,13—7,10 (m, 1H), 6,88—6,86 (m, 1H), 6,56—6,52 (m, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,34 (m, 3H), 3,14—2,93 (m, 2H), 2,93—2,84 (m, 3H), 2,66—2,50 (m, 1H), 2,47—2,43 (m, 2H), 2,20—2,17 (m, 1H), 2,05—1,98 (m, 4H), 1,91—1,75 (m, 1H), 1,52—1,50 (m, 1H).

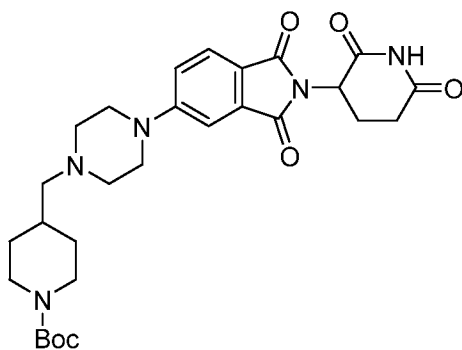
[00474] Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 104)

[00475] Стадия 1: получение трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата



[00476] В раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) порциями добавляли IBX (1,3 г, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением продукта (300 мг) в виде желтого масла.

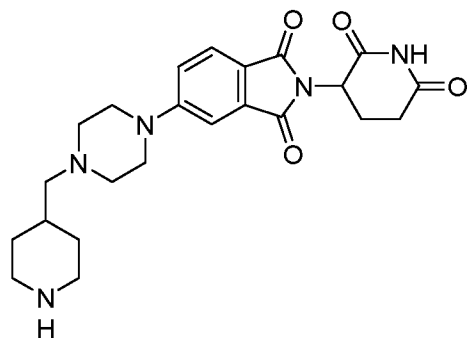
[00477] Стадия 2: получение трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00478] Смесь трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,94 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (385 мг, 1,12 ммоль), CH₃COONa (38 мг, 0,42 ммоль), CH₃COOH (28 мг, 0,42 ммоль) в смеси DCM/EtOH (3 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли NaBH₃CN (58,9 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 часов. После гашения с помощью H₂O (20 мл) смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом и очищали с помощью

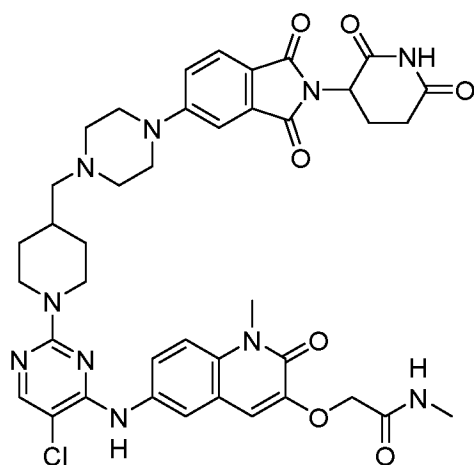
препаративной TLC с получением необходимого продукта (120 мг) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 484,3 [M-55]⁺.

[00479] Стадия 3: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00480] Смесь трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,22 ммоль) в смеси DCM/TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (100 мг) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 440,2 [M+23]⁺.

[00481] Стадия 4: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

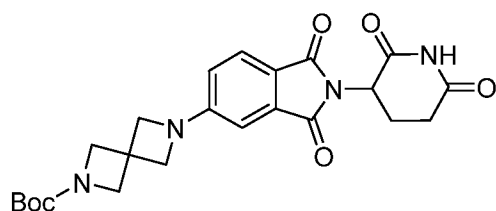


[00482] Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (114 мг, 0,26 ммоль), 2-((6-((2,5-

дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (96 мг, 0,24 ммоль) и ТЕА (131 мг, 1,29 ммоль) в DMSO (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили с помощью H₂O и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта (31 мг) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 811,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98—7,93 (m, 2H), 7,77—7,72 (m, 2H), 7,49—7,45 (m, 2H), 7,37—7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,47—4,44 (m, 2H), 4,22—4,19 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,63—3,60 (m, 2H), 3,35—3,29 (m, 2H), 3,17—3,08 (m, 4H), 2,96—2,90 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 5H), 2,27—2,16 (m, 1H), 2,04—2,01 (m, 1H), 1,79—1,76 (m, 2H), 1,21—1,15 (m, 2H).

[00483] Синтез 5-(6-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 165)

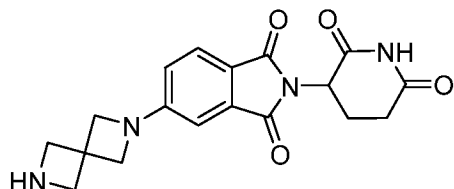
[00484] Стадия 1: получение трет-бутил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



[00485] В 20-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (500 мг, 1,810 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), DIEA (1,20 мл), трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (430 мг, 2,172 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промывали с помощью 1 x 30 мл солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью

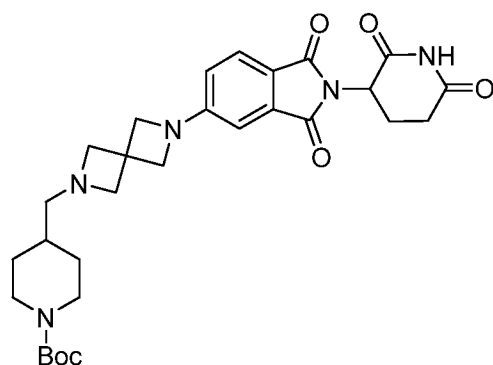
этилацетат/петролейный эфир (2:3). Это обеспечивало получение 541 мг (66%) трет-бутил-6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 455,15 [M+1]⁺.

[00486] Стадия 2: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00487] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (541 мг, 1,192 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (15 мл) и TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 503 мг (93%) TFA-соли 5-[2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 355,05 [M+1]⁺.

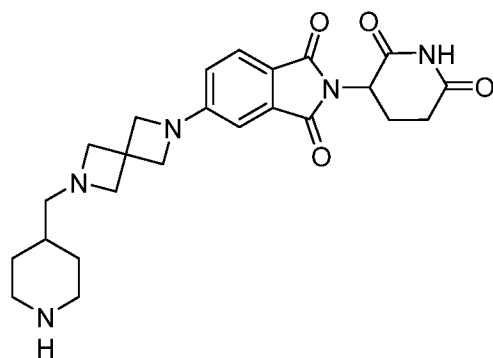
[00488] Стадия 3: получение трет-бутил-4-((6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00489] В 50-мл круглодонную колбу помещали 5-[2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион-TFA (500 мг, 1,105 ммоль, 1,00 экв.), добавляли DIEA с регулированием pH до 8. За этим

следовало добавление дихлорметана (20 мл). К полученному добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (361,00 мг, 1,693 ммоль, 1,53 экв.). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре в смесь добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (450 мг, 2,123 ммоль, 1,92 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды, экстрагировали с помощью 3 x 50 мл дихлорметана, промывали с помощью 1 x 30 солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 451,7 мг (74%) трет-бутил-4-([6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 552,25 $[\text{M}+1]^+$.

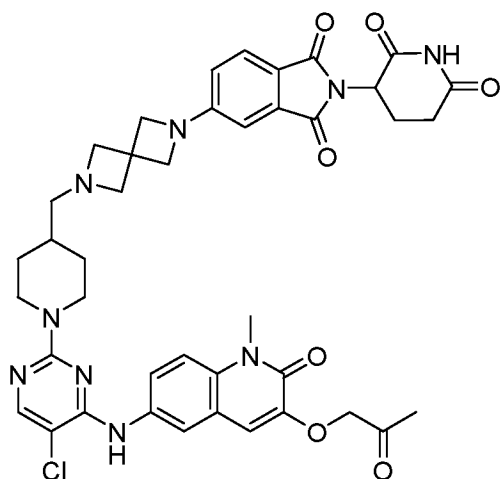
[00490] Стадия 4: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00491] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-([6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилат (451 мг, 0,819 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (30 мл) и TFA (6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 432 мг (96%) TFA-соли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]изоиндол-1,3-диона в виде светло-желтого твердого вещества. TFA-соль регулировали до 8 с помощью DIEA в DMF и удаляли соль с помощью препаративной HPLC. После лиофилизации это обеспечивало получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-

диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил]изоиндол-1,3-диона 256 мг (51%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 452,15 [M+1]⁺.

[00492] Стадия 5: получение 5-(6-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

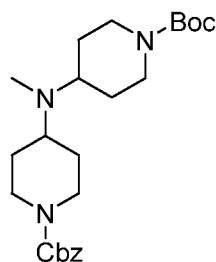


[00493] В 20-мл круглодонную колбу помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил]изоиндол-1,3-дион (352 мг, 0,780 ммоль, 1,00 экв.), 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (256 мг, 0,651 ммоль, 0,84 экв.), DMSO (5 мл), DIEA (252 мг, 1,950 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120 °С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали и гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 9,5 мг (2%) 5-(6-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде светло-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 808,30/810,30 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65—7,63 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76—6,72 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,11—5,02 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,65—4,62 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,67

(s, 3H), 2,95—2,73 (m, 4H), 2,21 (s, 4H), 2,03—1,97 (m, 3H), 1,71—1,68 (m, 2H), 1,52—1,50 (m, 1H), 1,33—1,31 (m, 8H), 1,13—1,01 (m, 2H).

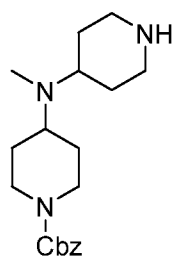
[00494] Синтез 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 169)

[00495] Стадия 1: получение бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



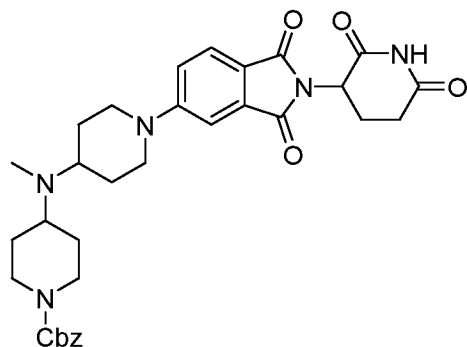
[00496] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 9,332 ммоль, 1,00 экв.), бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,39 г, 10,266 ммоль, 1,10 экв.), DCM (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, добавляли Na(OAc)₃BH (1,68 г, 27,997 ммоль, 3,00 экв.). Обеспечивали протекание реакции в полученном растворе с перемешиванием в течение дополнительного 1 часа при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 2,6 г (65%) трет-бутил-4-([1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 432,25 [M+1]⁺.

[00497] Стадия 2: получение бензил-4-(метил(пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



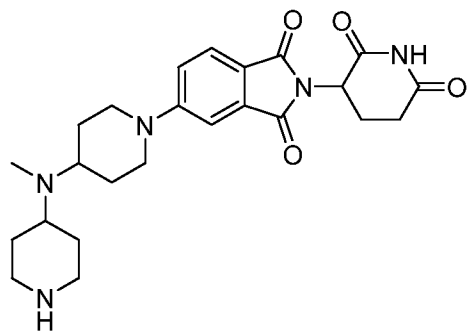
[00498] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-([1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 6,024 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 10 мл хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, а затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение бензил-4-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 332,20 [M+1]⁺.

[00499] Стадия 3: получение бензил-4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



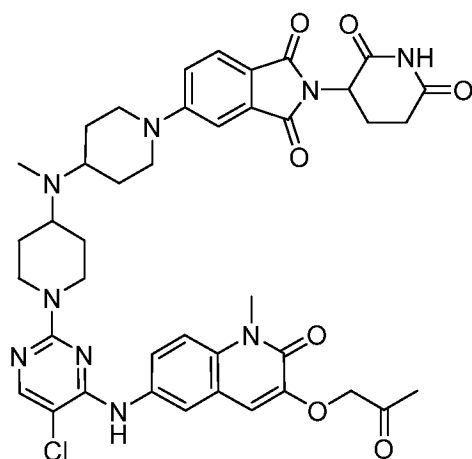
[00500] В перемешиваемую смесь бензил-4-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,905 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (250 мг, 0,905 ммоль, 1,00 экв.) в 8 мл DMSO добавляли DIEA (350 мг, 2,715 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой. Это обеспечивало получение бензил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (335 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 588,25 [M+1]⁺.

[00501] Стадия 4: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(метил(пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00502] Раствор бензил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (335 мг, 0,570 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C в *i*-PrOH (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 40°C в атмосфере водорода. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали с помощью THF. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (209 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 454,25 [M+1]⁺.

[00503] Стадия 5: получение 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

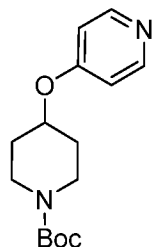


[00504] В перемешиваемый раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (110 мг, 0,243 ммоль, 1,00 экв.) и 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (95,37 мг, 0,243 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли DIEA (62,69 мг, 0,485 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали

в течение ночи при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 5-(4-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (34,2 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 810,35 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72—7,66 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32—7,24 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,08 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,52 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 4,07 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03—2,98 (m, 2H), 2,83—2,72 (m, 5H), 2,60 (m, 2H), 2,20—2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 1H), 1,76—1,71 (m, 4H), 1,53—1,41 (m, 4H).

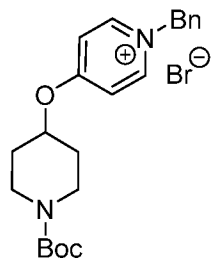
[00505] Синтез 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 170)

[00506] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



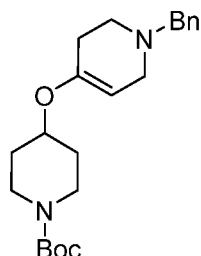
[00507] В 500-мл круглодонную колбу помещали PPh₃ (41,4 г, 157,7 ммоль, 1,5 экв.) в THF (300 мл), к которому добавляли DIAD (31,9 г, 157,7 ммоль, 1,5 экв.). Затем добавляли 4-гидроксипиридин (10 г, 105,1 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (21,2 г, 105,1 ммоль, 1,0 экв.) соответственно при 0°C. Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 29,0 г (99%) трет-бутил-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 279,20 [M+1]⁺.

[00508] Стадия 2: получение бромида 1-бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиридин-1-ия



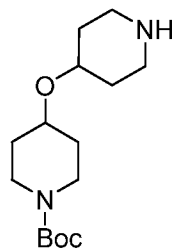
[00509] В 500-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (28 г, 100,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (400 мл), к которому добавляли бензилбромид (51,6 г, 301,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали и твердое вещество собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 14,3 г (38,47%) 1-бензил-4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси]пиридин-1-ия в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 369,20 [M+1]⁺.

[00510] Стадия 3: получение трет-бутил-4-((1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



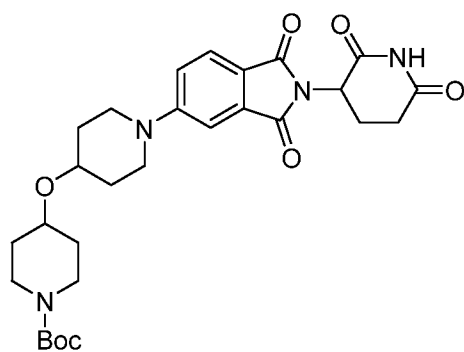
[00511] В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-бензил-4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси]пиридин-1-ий (14,3 г, 38,7 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (400 мл), к которому добавляли NaBH₄ (4,3 г, 116,2 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл x 2). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 12,0 г (83%) трет-бутил-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[00512] Стадия 4: получение трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00513] В раствор трет-бутил-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (12,0 г, 32,2 ммоль, 1,0 экв.) в изопропиловом спирте (300 мл) добавляли Pd/C (10%, 1,0 г) в атмосфере азота в 500-мл круглодонной колбе. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при 35°C на масляной бане в течение ночи в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 8,2 г (89,50%) трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

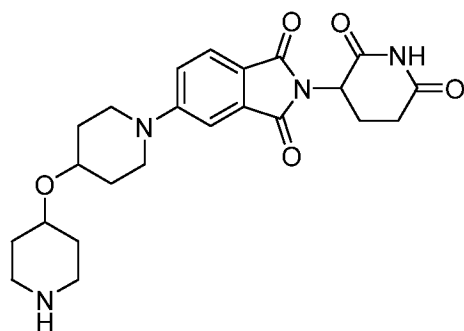
[00514] Стадия 5: получение трет-бутил-4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00515] В 30-мл герметичную пробирку помещали трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (509,9 мг, 1,8 ммоль, 1,05 экв.), DIEA (681,7 мг, 5,3 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C на масляной бане. Затем смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с

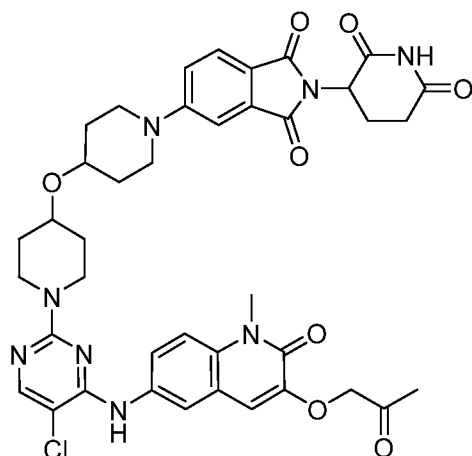
помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (2:1). Это обеспечивало получение 880 мг (92,6%) трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 541,35 [M+1]⁺.

[00516] Стадия 6: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00517] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]окси)пиперидин-1-карбоксилат (880 мг, 1,628 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (30 мл), к которому добавляли TFA (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 700,0 мг (97,6%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 441,20 [M+1]⁺.

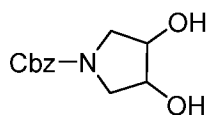
[00518] Стадия 7: получение 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00519] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (210 мг, 0,5 ммоль, 1,3 экв.), 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (150 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (194,0 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 70°C на масляной бане. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 40,7 мг (13,4%) 5-(4-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 797,30 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73—7,62 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33—7,24 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,10—5,02 (m, 1H), 4,95—4,83 (m, 2H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,78—3,66 (m, 7H), 2,95—2,81 (m, 2H), 2,63—2,51 (m, 2H), 2,19—2,23 (m, 3H), 2,03—1,98 (m, 2H), 1,90—1,80 (m, 4H), 1,50—1,36 (m, 5H), 1,31—1,24 (m, 1H).

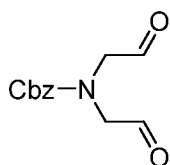
[00520] Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 205)

[00521] Стадия 1: получение бензил-3,4-дигидропирролидин-1-карбоксилата



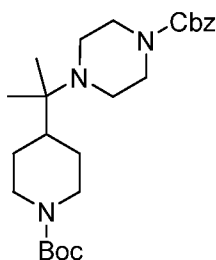
[00522] В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор бензил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (10,15 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв.) и N-метилморфолин-N-оксида (5,85 г, 50,00 ммоль, 50,00 экв.) в ^tBuOH (60,0 мл) и тетрагидрофуране (130,0 мл), к которому добавляли тетраоксоосмий (130,0 мг в 3 мл ^tBuOH, 0,51 ммоль, 0,01 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 10,1 г (85%) бензил-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 238,05 [M+1]⁺.

[00523] Стадия 2: получение бензил-бис(2-оксоэтил)карбамата



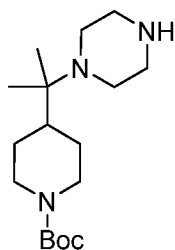
[00524] В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор бензил-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоксилата (10,1 г, 42,3 ммоль, 1,00 экв.) в THF (100 мл), к которому добавляли NaIO₄ (13,7 г, 63,4 ммоль, 1,50 экв.) в воде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2) и органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 9,4 г (95%) бензил-N,N-бис(2-оксоэтил)карбамата в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 236,05 [M+1]⁺.

[00525] Стадия 3: получение бензил-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата



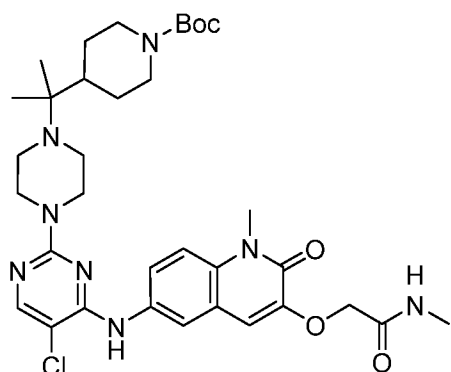
[00526] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор бензил-N,N-бис(2-оксоэтил)карбамата (4,7 г, 20,0 ммоль, 2,0 экв.) и трет-бутил-4-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл). pH смеси регулировали до 5 с помощью HOAc (0,5 мл, 8,7 ммоль, 38,8 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляли смесь боран/2-метилпиридин (2,1 г, 20,0 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/гексан (1:3). Это обеспечивало получение 770 мг (17%) бензил-4-[2-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]пропан-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 446,35 [M+1]⁺.

[00527] Стадия 4: получение трет-бутил-4-(2-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



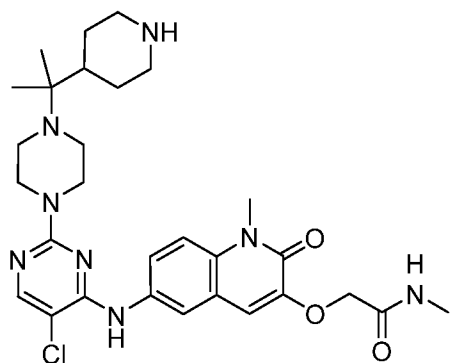
[00528] В раствор бензил-4-[2-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]пропан-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (770,0 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в изопропиловом спирте (40 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (10%, 37 мг) в атмосфере азота в 100-мл круглодонной колбе. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 516 мг (98%) трет-бутил-4-[2-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 312,35 [M+1]⁺.

[00529] Стадия 5: получение трет-бутил-4-(2-(4-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



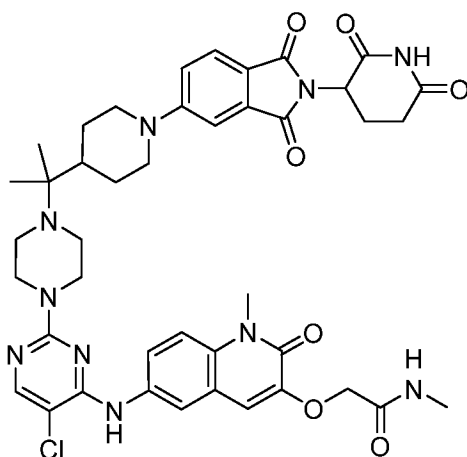
[00530] В 30-мл герметичную пробирку помещали 1-[2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]пиперазин (400,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (523,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (666,0 мг, 5,2 ммоль, 4,0 экв.) в DMF (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрования и очищали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 320,0 мг (36%) трет-бутил-4-(2-[4-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 683,40 [M+1]⁺.

[00531] Стадия 6: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-(2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00532] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(2-[4-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (300,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM, к которому добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 180,0 мг (77%) 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 583,40 [M+1]⁺.

[00533] Стадия 7: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

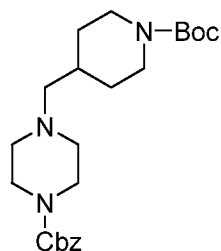


[00534] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (150,0 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (67,0 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (155,0 мг, 1,2 ммоль, 4,0 экв.) в DMSO (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 33,7 мг (15%) 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-

ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 839,35 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,82 (m, 2H), 7,85—7,71 (m, 1H), 7,71—7,62 (m, 1H), 7,53—7,41 (m, 1H), 7,33—7,28 (m, 1H), 7,28—7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,11—5,00 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,19—4,01 (m, 2H), 3,71—3,50 (m, 9H), 2,99—2,80 (m, 3H), 2,70—2,61 (m, 4H), 2,03—1,77 (m, 5H), 1,34—1,18 (s, 3H), 0,85 (s, 7H).

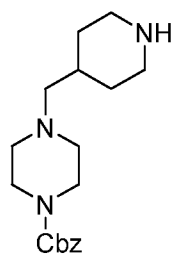
[00535] Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 209)

[00536] Стадия 1: получение бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



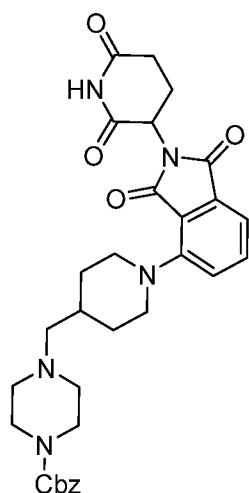
[00537] В раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,3 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли IBX (3,1 г, 11,2 ммоль) при к. т. Затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Затем неочищенное вещество растворяли в EA (80 мл), промывали с помощью раствора Na₂CO₃ (80 мл). Органическую фазу концентрировали с получением необходимого неочищенного продукта в виде желтого масла. В раствор неочищенного продукта в DCM:EtOH = 1:1 (20 мл) добавляли бензилпиперазин-1-карбоксилат (3,07 г, 13,9 ммоль) и NaBH₃CN (1,75 г, 27,9 ммоль) при к. т. Затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографической колонки смесью PE:EA = 10:1~3:1 с получением продукта (1,5 г, чистота 70%) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 418,3 [M+1]⁺.

[00538] Стадия 2: получение бензил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилата



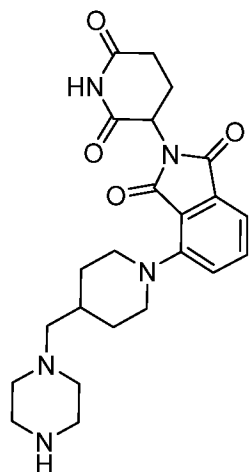
[00539] Раствор бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,6 ммоль) в смеси HCl/диоксан (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением необходимого продукта (0,8 г) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 318,2 [M+1]⁺.

[00540] Стадия 3: получение бензил-4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



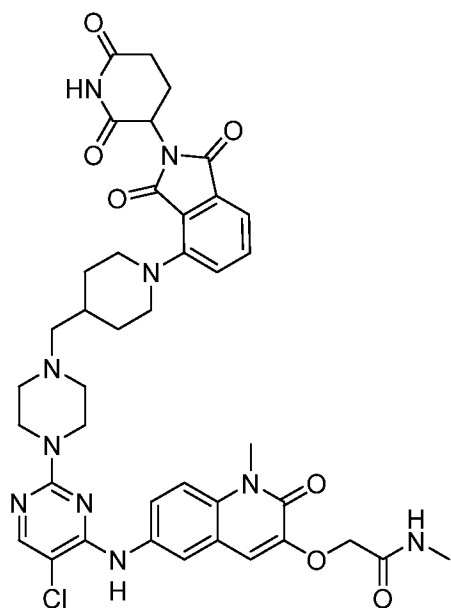
[00541] В раствор бензил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,52 ммоль) в DMAС (5 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (580 мг, 2,1 ммоль) и DIEA (677 мг, 5,25 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания смеси при 120°C в течение 3 ч смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл), концентрировали, очищали с помощью флеш-хроматографии с получением необходимого продукта (800 мг, чистота 80%) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 574,3 [M+1]⁺.

[00542] Стадия 4: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00543] В раствор бензил-4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0,558 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта (240 мг, выход 95%) в виде желтого масла. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 440,2 [M+1]⁺.

[00544] Стадия 5: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-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

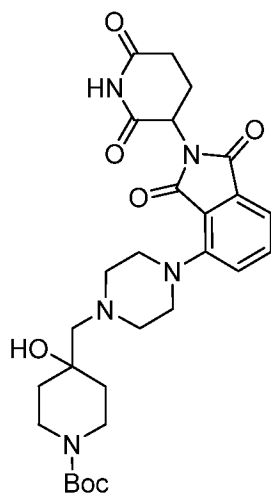


[00545] В раствор 6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,4-диметилхиноксалин-2,3(1H,4H)-диона (100 мг, 0,245 ммоль) в DMSO (3 мл)

добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (130 мг, 0,295 ммоль) и DIEA (158 мг, 1,23 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта (36 мг, выход 18,1%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 811,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00—7,88 (m, 2H), 7,75—7,67 (m, 2H), 7,53—7,45 (m, 1H), 7,39—7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,13—5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,57—4,42 (m, 2H), 3,80—3,63 (m, 5H), 3,63—3,52 (m, 2H), 3,39—3,25 (m, 2H), 3,18—3,02 (m, 4H), 2,97—2,82 (m, 3H), 2,70—2,52 (m, 5H), 2,13—1,99 (m, 2H), 1,91—1,82 (m, 2H), 1,57—1,42 (m, 2H).

[00546] Синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 253)

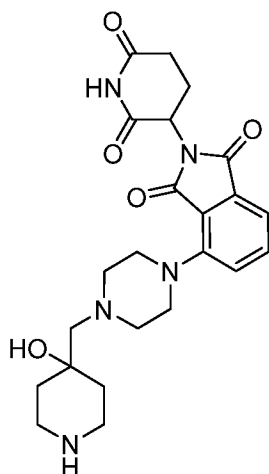
[00547] Стадия 1: получение трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



[00548] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-гидрокси-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (497,00 мг, 1,660 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (458,50 мг, 1,660 ммоль, 1 экв.) в DMSO (5 мл) по каплям добавляли DIEA (643,59 мг, 4,980 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в

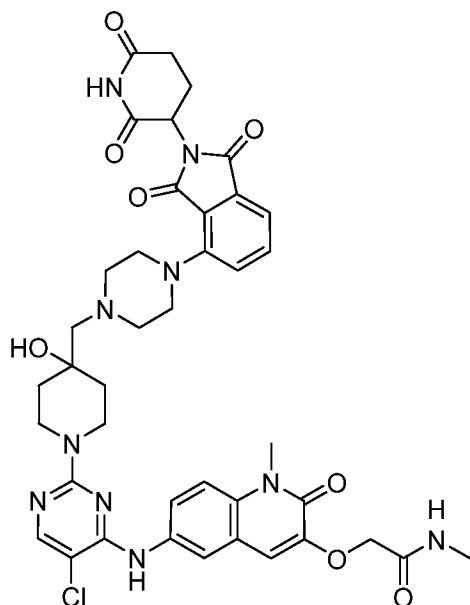
течение 3 часов при 120°C атмосфера азота. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением трет-бутил-4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (403 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 556,30 [M+1]⁺.

[00549] Стадия 2: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



[00550] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (280,00 мг, 0,504 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (15 мл, 4 М) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (220,5 мг, 89%) в виде твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 456,20 [M+1]⁺.

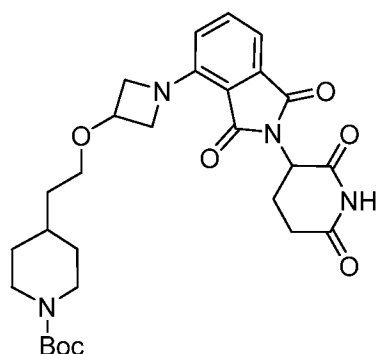
[00551] Стадия 3: получение 2-(((6-((5-хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



[00552] В перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (229,5 мг, 1,2 экв.) и 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (170,3 мг, 1,00 экв.) в DMSO (6 мл) добавляли DIEA (162,0 мг, 3,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C атмосфера азота. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с получением 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-[(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (56,6 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 827,25 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,37—7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,23—3,21 (m, 5H), 2,85—2,81 (m, 2H), 2,73—2,63 (m, 8H), 2,58 (d, *J* = 17,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,52 (s, 4H).

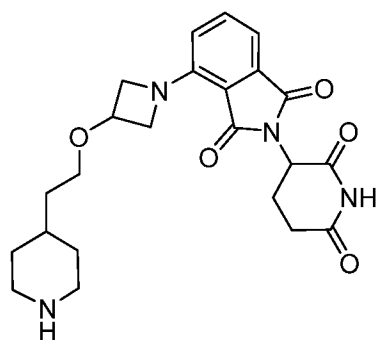
[00553] Синтез 2-(((6-((5-хлор-2-(4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 254)

[00554] Стадия 1: получение трет-бутил-4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата



[00555] В 30-мл герметичную пробирку помещали трет-бутил-4-[2-(азетидин-3-илокси)этил]пиперидин-1-карбоксилат (500,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-дион (486,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (908,0 мг, 7,0 ммоль, 4,0 экв.) в DMSO (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при 100°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3) и органические слои объединяли. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 440 мг (45%) трет-бутил-4-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 541,30 [M+1]⁺.

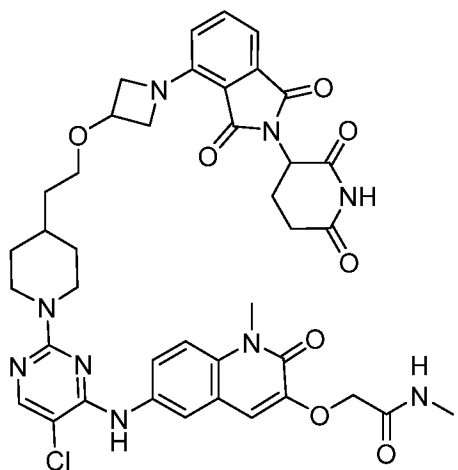
[00556] Стадия 2: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)азетидин-1-ил)изоиндол-1,3-диона



[00557] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-

ил]окси)этил]пиперидин-1-карбоксилат (200,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл). За этим следовало добавление по каплям триметилсилилтрифлата (98,6 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 150,0 мг (93%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-[2-(пиперидин-4-ил)этокси]азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 441,20 [M+1]⁺.

[00558] Стадия 3: получение 2-((6-((5-хлор-2-(4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

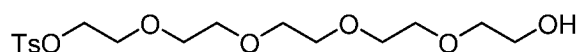


[00559] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-[2-(пиперидин-4-ил)этокси]азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (92,5 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (117,0 мг, 0,9 ммоль, 4,0 экв.) в DMSO (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Это обеспечивало получение 75,0 мг (41%) 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 812,25 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01—7,87 (m, 2H), 7,87—7,69 (m, 1H), 7,69—7,58 (m, 1H),

7,58—7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85—6,72 (m, 1H), 6,70—6,51 (m, 1H), 5,13—4,85 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,55—4,37 (m, 3H), 4,31—4,09 (m, 2H), 3,99—3,77 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53—3,40 (m, 2H), 2,98—2,71 (m, 3H), 2,71—2,52 (m, 4H), 2,13—1,87 (m, 1H), 1,77—1,58 (m, 3H), 1,58—1,35 (m, 2H), 1,31—1,25 (m, 2H), 1,18—0,90 (m, 2H).

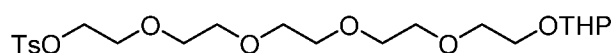
[00560] Иллюстративный синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(14-[[2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил)окси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 84)

[00561] Стадия 1: синтез 14-[(4-метилбензолсульфонил)окси]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ола



[00562] В 500-мл круглодонную колбу помещали 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диол (9,53 г, 39,995 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (200 мл), к которому добавляли Ag_2O (13,90 г, 59,982 ммоль, 1,50 экв.) и $TsCl$ (7,78 г, 40,808 ммоль, 1,02 экв.) при $0^\circ C$ на водяной/ледяной бане. Затем добавляли KI (1,33 г, 8,012 ммоль, 0,20 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (12/1). Это обеспечивало получение 9,61 г (61,22%) 14-[(4-метилбензолсульфонил)окси]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ола в виде светло-желтого масла. MS (ES^+): масса/заряд 392,95 [MН⁺].

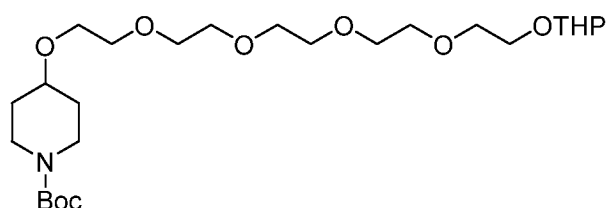
[00563] Стадия 2: синтез 14-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфоната



[00564] В 250-мл круглодонную колбу помещали 14-[(4-метилбензолсульфонил)окси]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ол (9,22 г, 23,493 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (150 мл), к которому последовательно добавляли DHP (2,17 г, 25,798 ммоль, 1,10 экв.) и PPTS (1,18 г, 4,696 ммоль, 0,20 экв.). Полученную смесь

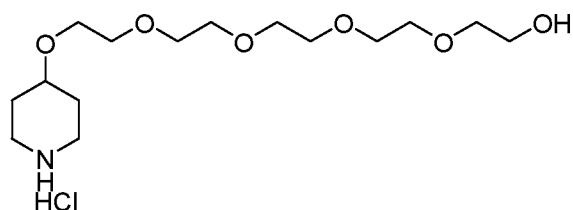
перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (3/2). Это обеспечивало получение 8,84 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS (ES⁺): *масса/заряд* 499,10 [MNa⁺].

[00565] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-((14-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



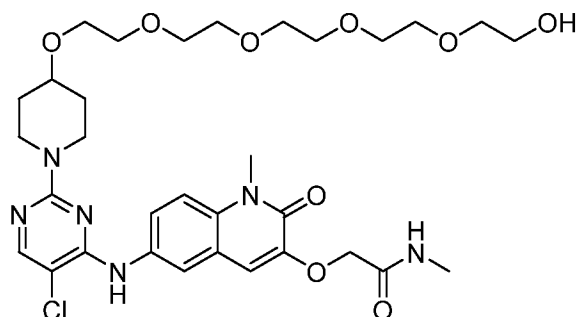
[00566] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (3,62 г, 17,986 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (70 мл), к которому порциями добавляли NaN (1,2 г, 30,003 ммоль, 2,00 экв., 60%) при 0°. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. К полученному порциями добавляли 14-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфонат (7,15 г, 15,003 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение дополнительных 3 ч при 60° на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 120 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (2/3). Это обеспечивало получение 5,46 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS (ES⁺): *масса/заряд* 528,15 [MNa⁺].

[00567] Стадия 4: синтез гидрохлорида 14-(пиперидин-4-илокси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ола



[00568] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-((14-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,93 г, 3,817 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл), к которому добавляли раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде 1,72 г неочищенного желтого масла. MS (ES⁺): *масса/заряд* 322,00 [MH⁺].

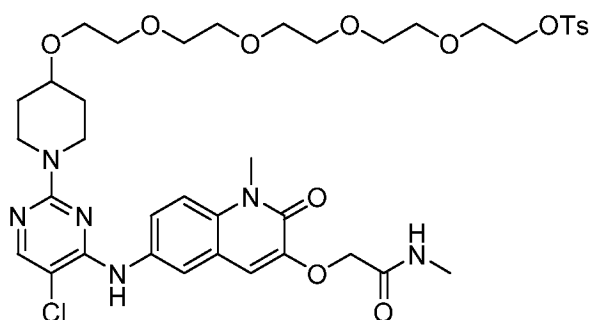
[00569] Стадия 5: синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил)окси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00570] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (1,30 г, 3,184 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид 14-(пиперидин-4-илокси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ола (1,72 г, 3,820 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (5 мл, 28,706 ммоль, 9,01 экв.) в DMSO (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100° на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью 300 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с

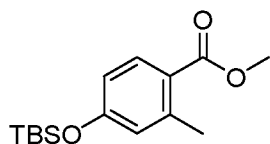
элюированием смесью дихлорметан/метанол (12/1). Это обеспечивало получение 1,83 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 693,10/695,10 [MH⁺].

[00571] Стадия 6: синтез 14-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил-4-метилбензол-1-сульфоната



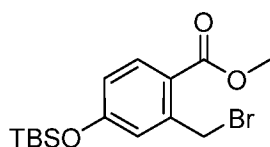
[00572] В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил)окси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (600 мг, 0,866 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл), к которому добавляли TEA (879 мг, 8,687 ммоль, 10,04 экв.), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (827 мг, 4,338 ммоль, 5,01 экв.) и DMAP (21 мг, 0,172 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью препаративной TLC на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 610 мг (83,17%) 14-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил-4-метилбензол-1-сульфоната в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 847,10/ 849,10 [MH⁺].

[00573] Стадия 7: синтез метил-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-метилбензоата



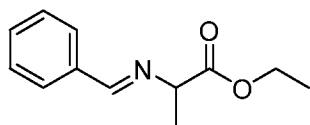
[00574] В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-4-гидрокси-2-метилбензоат (5 г, 30,09 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (70 мл), трет-бутилдиметилсилилхлорид (5 г), имидазол (5 г). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл x 2). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,5 г (89%) метил-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-метилбензоата в виде желтого масла. MS (ES⁺): *масса/заряд* 281,05 [MН⁺].

[00575] Стадия 8: синтез метил-2-(бромметил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоата



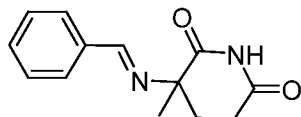
[00576] В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-метилбензоат (7,1 г, 25,32 ммоль, 1,00 экв.), углеродтетрахлорид (150 мл), N-бромсукцинимид (4,7 г, 26,41 ммоль, 1,04 экв.), 2,2'-азобисизобутиронитрил (500 мг, 3,04 ммоль, 0,12 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°. Полученную смесь промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (200 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это обеспечивало получение 8,1 г (89%) метил-2-(бромметил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоата в виде светло-желтого масла. MS (ES⁺): *масса/заряд* 358,90/360,90 [MН⁺].

[00577] Стадия 9: синтез этил-2-[(E)-(фенилметилен)амино]пропаноата



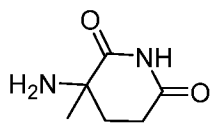
[00578] В 250-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид этил-2-аминопропаноата (5,0 г, 32,55 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (50 мл), сульфат магния (3,0 г). За этим следовало добавление по каплям триэтиламина (6,0 мл, 1,35 экв.) с перемешиванием, затем перемешивали 30 мин. В полученное по каплям добавляли бензальдегид (3,29 мл, 1,00 экв.) с перемешиванием. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, промывали дихлорметаном (50 мл). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь промывали смесью этилацетат/петролейный эфир = (1/2) (100 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 6,43 г (96%) этил-2-[(E)-(фенилметилен)амино]пропаноата в виде бесцветного масла.

[00579] Стадия 10: синтез 3-метил-3-[(E)-(фенилметилен)амино]пиперидин-2,6-диона



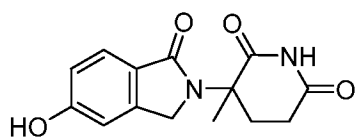
[00580] В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил-2-[(E)-(фенилметилен)амино]пропаноат (5,43 г, 26,46 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (50 мл), проп-2-енамид (2,82 г, 39,67 ммоль, 1,50 экв.). За этим следовало добавление порциями t-BuOK (3,26 г, 29,05 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C, затем перемешивали 30 мин при 0°C. К полученному порциями добавляли NH₄Cl (1,54 г, 28,79 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Затем реакцию гасили путем добавления воды/льда (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5,6 г (92%) 3-метил-3-[(E)-(фенилметилен)амино]пиперидин-2,6-диона в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 230,90 [MН⁺].

[00581] Стадия 11: синтез гидрохлорида 3-амино-3-метилпиперидин-2,6-диона



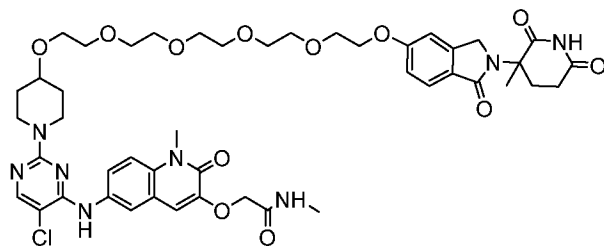
[00582] В 250-мл круглодонную колбу помещали 3-метил-3-[(E)-(фенилметилен)амино]пиперидин-2,6-дион (6,0 г, 26,06 ммоль, 1,00 экв.), THF (20 мл). За этим следовало добавление по каплям хлороводорода (4 М) в диоксане (100 мл) с перемешиванием при 0°. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4,3 г (92%) гидрохлорида 3-амино-3-метилпиперидин-2,6-диона в виде белого твердого вещества.

[00583] Стадия 12: синтез 3-(5-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)-3-метилпиперидин-2,6-диона



[00584] В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-2-(бромметил)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бензоата (1,06 г, 2,800 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1085 мг, 8,399 ммоль, 3,00 экв.), гидрохлорида 3-амино-3-метилпиперидин-2,6-диона (400 мг, 2,240 ммоль, 0,80 экв.) в CH₃CN (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C на масляной бане. Затем добавляли 10 мл HOAc и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 410 мг (53%) 3-(5-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)-3-метилпиперидин-2,6-диона в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 275,05 [MH⁺].

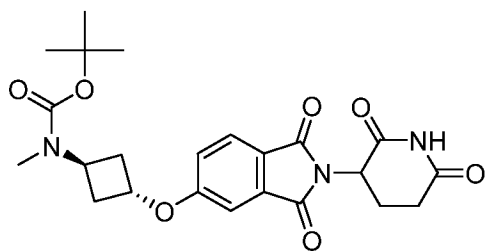
[00585] Стадия 13: 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(14-[[2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]-3,6,9,12-тетраоксотетрадекан-1-ил)окси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид



В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 14-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил-4-метилбензолсульфонат (100 мг, 0,118 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (48,93 мг, 0,354 ммоль, 3,00 экв.), 3-(5-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)-3-метилпиперидин-2,6-дион (25,89 мг, 0,094 ммоль, 0,8 экв.) в DMF (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C на масляной бане. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (от 25% фазы В до 55% за 8 мин); детектор: УФ. Это обеспечивало получение 23 мг (21%) 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(14-[[2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил]окси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 7,75 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,13 (d, $J = 6,0$ Гц, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 4,59 (s, 4 H), 4,14 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,76 (m, 6 H), 3,68 (s, 6 H), 3,54 (m, 9 H), 3,30 (m, 3 H), 2,62 (s, 6 H), 1,90 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,83 (s, 2 H); LC-MS (ES^+): *масса/заряд* 949,30 [MH^+].

[00586] Иллюстративный синтез 5-((1r,3r)-3-(((1-(4-хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 85)

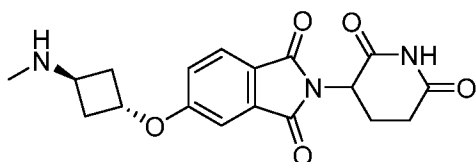
[00587] Стадия 1: получение трет-бутил((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)карбамата



[00588] Раствор трет-бутил-((1s,3s)-3-

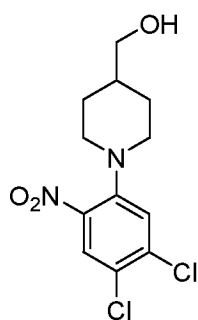
гидроксициклобутил)(метил)карбамата [полученный в соответствии с процедурами, которые находятся в WO2016187723A1] (50 мг, 0,25 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (69 мг, 0,25 ммоль), PPh₃ (131 мг, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 мин. Затем в смесь добавляли DIAD (101 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH:DCM = 1:50~1:10) с получением 45 мг указанного в заголовке соединения. MS (ES⁺): масса/заряд 402,1 [M-55]⁺.

[00589] Стадия 2: получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1r,3r)-3-(метиламино)циклобутокс)изоиндолин-1,3-диона



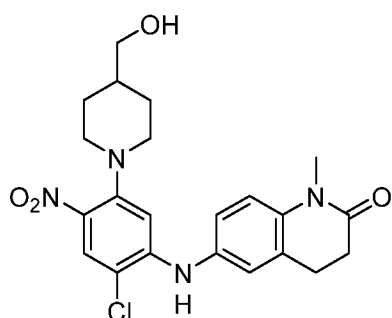
[00590] В раствор трет-бутил-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)карбамата (200 мг, 0,437 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта в виде 177 мг бесцветного масла. MS (ES⁺): масса/заряд 358,2 [M+1]⁺.

[00591] Стадия 3: получение (1-(4,5-дихлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанола



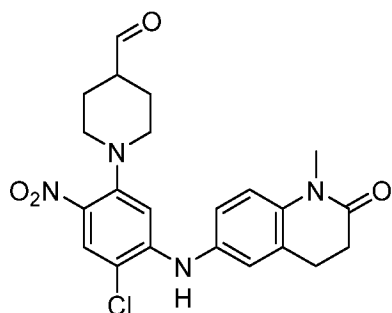
[00592] В смесь 1,2-дихлор-4-фтор-5-нитробензола (210 мг, 1,0 ммоль), пиперидин-4-илметанола (138 мг, 1,2 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли DIPEA (258 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде 310 мг желтого масла, которое применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. MS (ES⁺): масса/заряд 305,1 [M+1]⁺.

[00593] Стадия 4: получение 6-((2-Хлор-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-4-нитрофенил)амино)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она



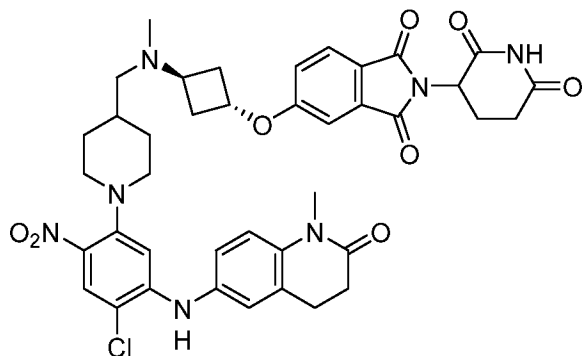
[00594] Смесь (1-(4,5-дихлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанола (300 мг, 1,0 ммоль), 6-амино-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (176 мг, 1,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91,6 мг, 0,1 ммоль), BINAP (125 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (489 мг, 1,5 ммоль) в DME (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 10 ч. После гашения с помощью H₂O смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колонки с силикагелем с получением необходимого продукта в виде 410 мг желтого твердого вещества. LCMS: (ES⁺): масса/заряд 445,1 [M+1]⁺.

[00595] Стадия 5: 1-(4-хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-карбальдегид



[00596] Смесь 6-((2-хлор-5-(4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)-4-нитрофенил)амино)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (100 мг, 0,23 ммоль), IBX (94 мг, 0,34 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого неочищенного продукта в виде 102 мг желтого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 443,2 $[\text{M}+1]^+$.

[00597] Стадия 6: получение 5-(((1r,3r)-3-(((1-(4-хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

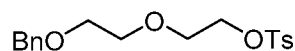


[00598] Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((1r,3r)-3-(метиламино)циклобутокси)изоиндолин-1,3-диона (177 мг, 0,495 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((1r,3r)-3-(метиламино)циклобутокси)изоиндолин-1,3-диона (182 мг, 0,412 ммоль), HOAc (1 капля) в смеси EtOH/DCM (2 мл:2 мл) перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (351 мг, 1,648 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий (Welch Ultimate XB-C18, 21,2 * 250 мм, 5 мкм),

элюировали с помощью H₂O в CH₃CN, содержащем 0,05% TFA). Фракцию, содержащую продукт, после препаративной HPLC лиофилизировали до сухого состояния с получением необходимого продукта в виде 45 мг белого твердого вещества. ¹H ЯМР(400 МГц, CD₃OD) δ: 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20—7,25 (m, 2H), 7,15—7,19 (m, 2H), 5,06—5,13 (m, 1H), 5,00—5,15 (m, 1H), 4,06—4,18 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20—3,26 (m, 2H), 2,89—2,96 (m, 3H), 2,80—2,87 (m, 5H), 2,60—2,79 (m, 8H), 2,07—2,16 (m, 1H), 1,75—1,97 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45—1,61 (m, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 784,3.

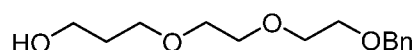
[00599] Иллюстративный синтез 2-(6-(5-хлор-2-(4-(4-(3-(2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-илокси)этоксид)этоксид)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илокси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 89)

[00600] Стадия 1: синтез 2-(2-(бензилокси)этоксид)этил-4-метилбензолсульфоната



[00601] В перемешиваемый раствор 2-[2-(бензилокси)этоксид]этанола (3 г, 15,287 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (2,32 г, 22,93 ммоль, 1,50 экв.) в DCM (20 мл) по каплям добавляли DMAP (0,37 г, 3,057 ммоль, 0,20 экв.) и TsCl (4,37 г, 22,930 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1) с получением 2-[2-(бензилокси)этоксид]этил-4-метилбензолсульфоната (2,89 г, 54%) в виде бесцветного масла. MS (ES⁺): масса/заряд 368,15 [MH⁺].

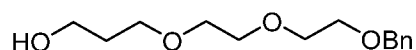
[00602] Стадия 2: синтез 3-(2-(2-(бензилокси)этоксид)этоксид)пропан-1-ола



[00603] В раствор 1,3-пропандиола (0,94 г, 12,37 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 800 мг, 12,37 ммоль, 1,50 экв.) при 0 градусов. Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 2-[2-

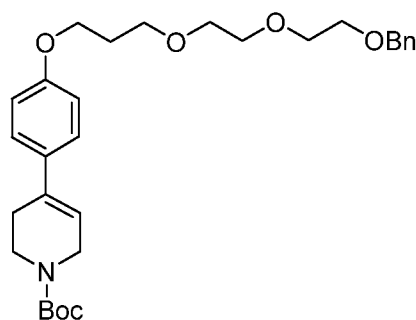
(бензилокси)этокси]этил-4-метилбензолсульфонат (2,89 г, 8,247 ммоль, 1,00 экв.), и обеспечивали нагревание смеси до к. т., и перемешивали ее в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (2:1) с получением 3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропан-1-ола (1,86 г, 89%) в виде бесцветного масла. MS (ES⁺): масса/заряд 255,10 [MН⁺].

[00604] Стадия 3: синтез 3-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)пропил-4-метилбензолсульфоната



[00605] В перемешиваемый раствор 3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропан-1-ола (1,86 г, 7,313 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (1,11 г, 10,970 ммоль, 1,50 экв.) в DCM (20 мл) по каплям добавляли DMAP (0,18 г, 1,463 ммоль, 0,20 экв.) и TsCl (2,09 г, 10,970 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (4:1) с получением 3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропил-4-метилбензолсульфоната (1,92 г, 64%) в виде бесцветного масла. MS (ES⁺): масса/заряд 426,15 [MН⁺].

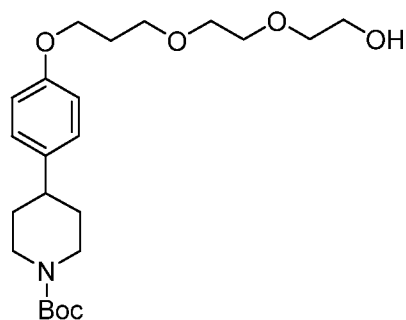
[00606] Стадия 4: синтез *трет*-бутил-4-(4-(3-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)пропокси)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



[00607] В перемешиваемый раствор 3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропил-4-метилбензолсульфоната (500 мг, 1,224 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-4-(4-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

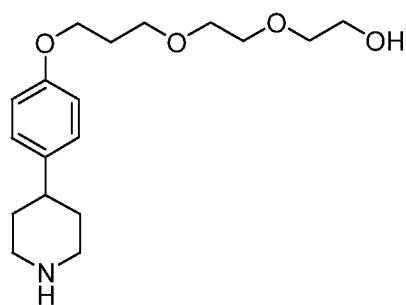
(337 мг, 1,224 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (8 мл) добавляли K₂CO₃ (507 мг, 3,672 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70 градусах на масляной бане, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 65% до 85% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение трет-бутил-4-[4-(3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (362 мг, 58%) в виде бесцветного масла.

[00608] Стадия 5: синтез трет-бутил-4-(4-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата



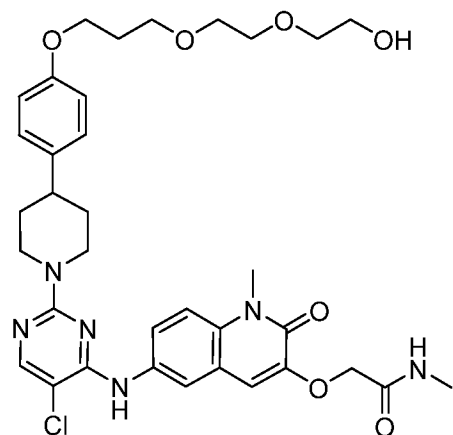
[00609] В раствор трет-бутил-4-[4-(3-[2-[2-(бензилокси)этокси]этокси]пропокси)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (362 мг, 0,708 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,12 г) в атмосфере азота в 50-мл круглодонной колбе. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение трет-бутил-4-(4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата (281 мг, 94%) в виде бесцветного масла. MS (ES⁺): масса/заряд 441,20 [MН⁺].

[00610] Стадия 6: синтез 2-(2-(3-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)пропокси)этокси)этанола



[00611] В раствор трет-бутил-4-(4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата (281 мг, 0,663 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4,0 M, 2 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 211 мг (98%) 2-(2-[3-[4-(пиперидин-4-ил)фенокси]пропокси]этокси)этанола в виде бесцветного масла. (ES+): масса/заряд 324,15 [MH+].

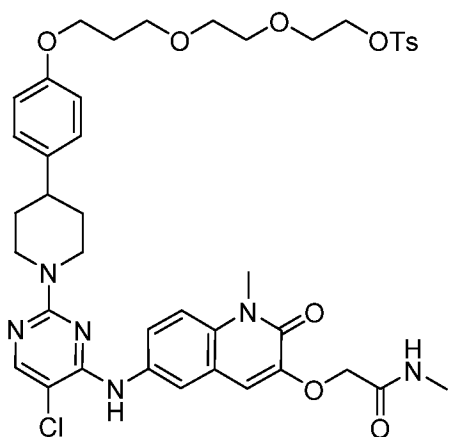
[00612] Стадия 7: синтез 2-(6-(5-хлор-2-(4-(4-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илокси)-N-метилацетамида



[00613] В перемешиваемый раствор 2-(2-[3-[4-(пиперидин-4-ил)фенокси]пропокси]этокси)этанола (206 мг, 0,637 ммоль, 1,0 экв.) и 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (260 мг, 0,637 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (164 мг, 1,274 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 градусах на масляной бане. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза:

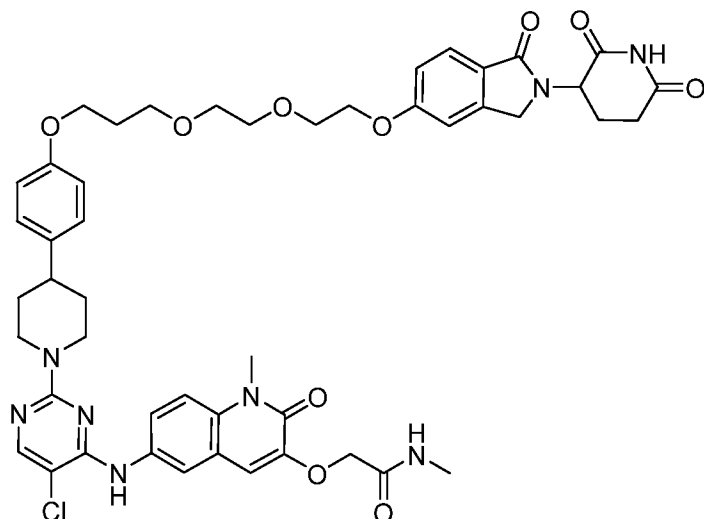
ACN в воде, градиент от 50% до 70% за 20 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропокси]фенил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (197 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 695,20 [MН⁺].

[00614] Стадия 8: синтез 2-(2-(3-(4-(1-(5-хлор-4-(1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната



[00615] В перемешиваемый раствор 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропокси]фенил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (182 мг, 0,262 ммоль, 1,00 экв.) и ТЕА (105 мг, 1,047 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DMAP (6,4 мг, 0,052 ммоль, 0,20 экв.) и TsCl (199 мг, 1,047 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой. Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 10 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 13:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде 120 мг белого твердого вещества (54%). MS (ES⁺): масса/заряд 849,25 [MН⁺].

[00616] Стадия 9: синтез 2-(((6-((5-хлор-2-(4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида

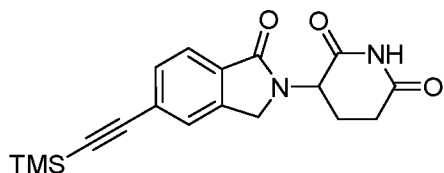


[00617] В перемешиваемый раствор 2-(2-(3-(4-(1-(5-хлор-4-(1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)феноксид)пропоксид)этоксид)этил-4-метилбензолсульфоната (120 мг, 0,141 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(5-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (36 мг, 0,141 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (58 мг, 0,424 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70 градусах на масляной бане. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 Å? 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 43 В до 55 В за 10 мин; 254 нм. Это обеспечивало получение 21,5 мг (16%) указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , ppm): δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18—7,08 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,82—6,51 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,63 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,37 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,79—3,72 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,89 (t, J = 12,8 Гц, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,00—1,85 (m, 3H), 1,77 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,51 (t, J = 12,1 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H). MS (ES $^+$): масса/заряд 937,45 [MH $^+$].

[00618] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этоксид)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-

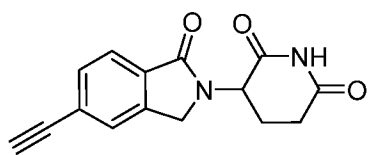
ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида
(иллюстративное соединение 119)

[00619] Стадия 1.1. Синтез 3-[1-оксо-5-[2-(триметилсилил)этинил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



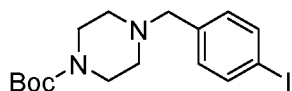
[00620] В 30-мл герметичную пробирку помещали 3-(5-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (680,00 мг, 2,11 ммоль), DMF (10 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (148 мг, 0,211 ммоль), CuI (40 мг, 0,211 ммоль), DIEA (1,2 мл), триметилсилацетилен (1,03 г, 10,56 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 65°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: CH₃CN/H₂O = 0 с повышением до = 95 за 34 мин; детектор 25/220 нм. Продукт получали и концентрировали. Это обеспечивало получение 258 мг (36%) 3-[1-оксо-5-[2-(триметилсилил)этинил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона в виде коричневого твердого вещества.

[00621] Стадия 2.2. Синтез 3-(5-этинил-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



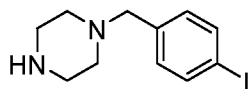
[00622] В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[1-оксо-5-[2-(триметилсилил)этинил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (258,00 мг, 0,758 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), TBAF (0,76 мл, 0,76 ммоль, 1 экв., 1 М в THF). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 50 мл этилацетата. Промывали с помощью 2 x 20 мл водн. NH₄Cl. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 234 мг (неочищенное вещество) 3-(5-этинил-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде желтого твердого вещества.

[00623] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата



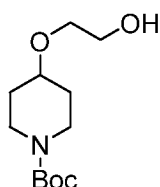
[00624] В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-йодбензальдегид (5,0 г, 0,02 моль), DCM (50,0 мл), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (4,1 г, 0,02 моль), HOAc (0,5 мл). За этим следовало добавление $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13,70 г, 0,06 моль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 30°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды, экстрагировали с помощью 3 x 50 мл дихлорметана, промывали с помощью 3 x 40 мл NaCl (водн.), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это обеспечивало получение 5,2 г трет-бутил-4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

[00625] Стадия 4: синтез 1-[(4-йодфенил)метил]пиперазина



[00626] В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,0 ммоль) в диоксане (20 мл) и хлороводород (4 М в диоксане, 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 20°C. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,5 г 1-[(4-йодфенил)метил]пиперазина в виде белого твердого вещества.

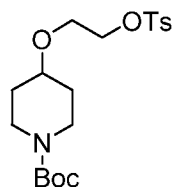
[00627] Стадия 5: синтез трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00628] В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[2-(бензилокси)этокси]пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 8,943 ммоль) в MeOH (15,00 мл) и Pd/C (0,95 г, 8,943 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали.

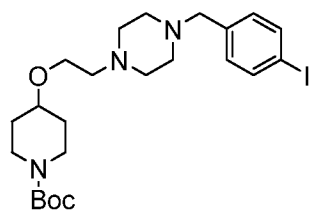
Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,35 г (неочищенное вещество) трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде черного твердого вещества.

[00629] Стадия 6: синтез трет-бутил-4-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата



[00630] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,038 ммоль), DCM (10 мл), TEA (0,85 мл, 8,399 ммоль), DMAP (24,9 мг, 0,204 ммоль), TsCl (582,85 мг, 3,057 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (0/70). Это обеспечивало получение 647 мг (79%) трет-бутил-4-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтой жидкости. MS (ESI⁺): масса/заряд = 400,2 [MH⁺].

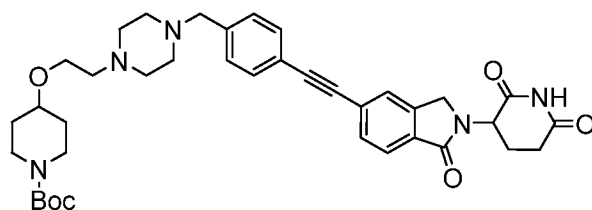
[00631] Стадия 7: синтез трет-бутил-4-(2-[4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00632] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1-[(4-йодфенил)метил]пиперазин (466 мг, 1,38 ммоль), CH₃CN (10 мл), K₂CO₃ (635,0 мг, 4,6 ммоль), трет-бутил-4-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]пиперидин-1-карбоксилат (460 мг, 1,15 ммоль), NaI (173,0 мг, 1,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70 градусах на масляной бане. Твердые вещества

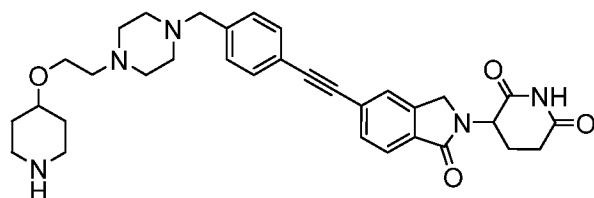
отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси хлороформ/метанол (15:1). Это обеспечивало получение 670 мг трет-бутил-4-(2-[4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. MS(ES⁺): масса/заряд = 530,15 [MH⁺].

[00633] Стадия 8: синтез трет-бутил-4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилата

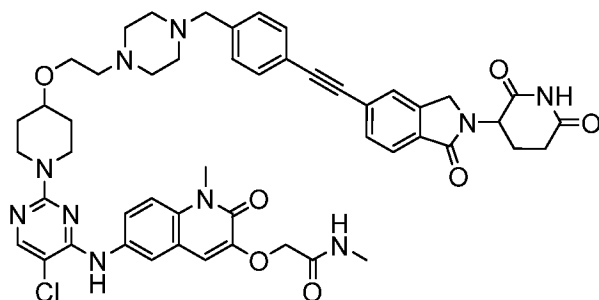


[00634] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-(5-этинил-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120 мг, 0,45 ммоль), CuI (11,5 мг, 0,06 ммоль) в DMF (5 мл), смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, добавляли трет-бутил-4-(2-[4-[(4-йодфенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,30 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 мг, 0,15 ммоль) и TEA (2,5 мл) соответственно. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 65°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: 5 mM NH₄HCO₃ (водн.)/ACN = 100/0 с повышением до смеси 5 mM NH₄HCO₃ (водн.)/ACN = 30/70 за 35 мин; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 70 мг трет-бутил-4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд = 670,30 [MH⁺].

[00635] Стадия 9: синтез 3-(1-оксо-5-[2-[4-([4-[2-(пиперидин-4-илокси)этил]пиперазин-1-ил]метил)фенил]этинил]-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



[00636] В 10-мл флакон помещали трет-бутил-4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5,0 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 120 мг 3-(1-оксо-5-[2-[4-[(4-[2-(пиперидин-4-илокси)этил]пиперазин-1-ил]метил)фенил]этинил]-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде коричневого масла. MS (ES⁺): масса/заряд = 570,25 [MН⁺]. Стадия 10: синтез 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида

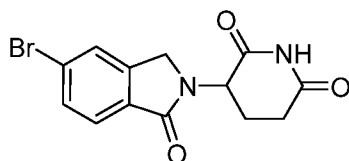


[00637] В 10-мл герметичную пробирку помещали 3-(1-оксо-5-[2-[4-[(4-[2-(пиперидин-4-илокси)этил]пиперазин-1-ил]метил)фенил]этинил]-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120 мг, 0,2 ммоль), DMSO (5 мл), DIEA (0,5 мл), 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (81,4 мг, 0,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: 5 mM NH₄HCO₃ (водн.)/ACN = 100/0 с повышением до смеси 5 mM NH₄HCO₃ (водн.)/ACN = 20/80 за 20 мин; детектор: УФ. Это обеспечивало получение 8 мг 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-(2-[4-[(4-[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]этинил]фенил)метил]пиперазин-1-ил]этокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-

ил]амино)-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95—7,86 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 16,6, 8,8 Гц, 3H), 7,64 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58—4,31 (m, 4H), 4,00 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54—3,42 (m, 5H), 3,22 (s, 2H), 2,89 (ddd, J = 17,9, 13,2, 5,3 Гц, 1H), 2,63 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,45—2,30 (m, 10H), 2,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 1,80 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,21 (s, 1H). MS (ES⁺): масса/заряд = 941,30 [MH⁺].

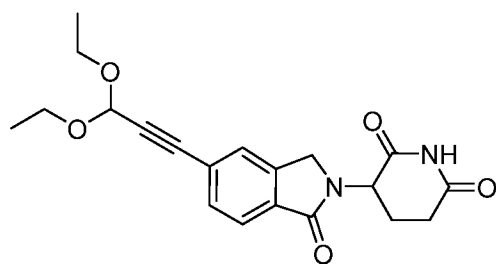
[00638] Иллюстративный синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3-гидроксипропил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 127)

[00639] Стадия 1: синтез 3-(5-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



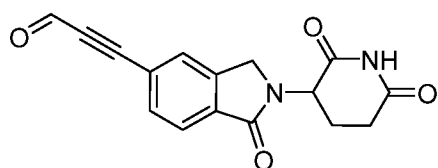
[00640] В смесь метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (10,0 г, 32,47 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,2 г, 39,21 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (40 мл) по каплям добавляли Et₃N (11,3 мл, 81,30 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли 50 мл HOAc и продолжали перемешивание при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (500 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой (100 мл) и дополнительно высушивали в высоком вакууме. Это обеспечивало получение 6,95 г (66%) 3-(5-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде светлого бледного твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 323 [M+H⁺].

[00641] Стадия 2: синтез 3-[5-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00642] В 30-мл герметичную пробирку помещали 3-(5-бром-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2,00 г, 6,19 ммоль, 1,00 экв.), DMF (15,00 мл), CuI (0,12 г, 0,619 ммоль, 0,10 экв.), DIEA (2,40 г, 18,57 ммоль, 3,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,43 г, 0,62 ммоль, 0,10 экв.), 3,3-диэтокси-пропин (1,19 г, 9,28 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 65 °C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (1 x 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,2 г (52%) 3-[5-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 371,05 [M^{H+}].

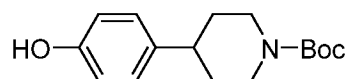
[00643] Стадия 3: синтез 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-иналя



[00644] В 50-мл круглодонную колбу помещали 3-[5-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (200,00 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.), THF (5,00 мл), H₂SO₄ (5,00 мл, 1 моль/л). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщ. водн. Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 121 мг

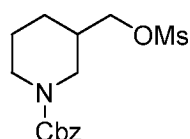
(75%) 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-иналя в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 315,1 [MH⁺].

[00645] Стадия 4: синтез трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата



[00646] В 100-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид 4-(пиперидин-4-ил)фенола (5 г, 23,47 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). TEA (7,11 г, 70,42 ммоль, 3,0 экв.), (Boc)₂O (5,63 г, 25,82 ммоль, 1,10 экв.) добавляли в нее при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (2 x 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Это обеспечивало получение 2,3 г (35%) трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 222,05/263,05 [M-60⁺].

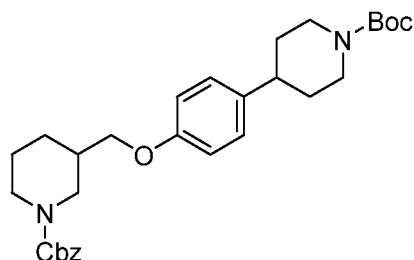
[00647] Стадия 5: синтез бензил-3-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00648] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали бензил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,85 г, 11,432 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (30 мл). За этим следовало добавление по каплям TEA (2,31 г, 22,828 ммоль, 2,00 экв.), MsCl (1,44 г, 12,571 ммоль, 1,10 экв.) с перемешиванием при 0°C. В смесь добавляли DMAP (139 мг, 1,143 ммоль, 0,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды, экстрагировали с помощью 3 x 30 мл дихлорметана,

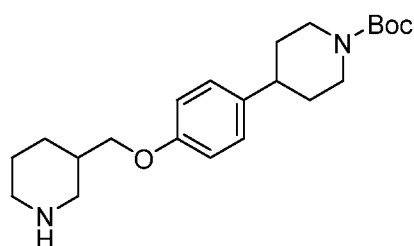
промывали с помощью 1 x 30 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это обеспечивало получение 3,6 г (96%) бензил-3-[[метансульфонилокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла. MS (ES⁺): масса/заряд 328,00 [MH⁺].

[00649] Стадия 6: синтез трет-бутил-4-[4-([1-((бензилокси)карбонил]пиперидин-3-ил]метокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата



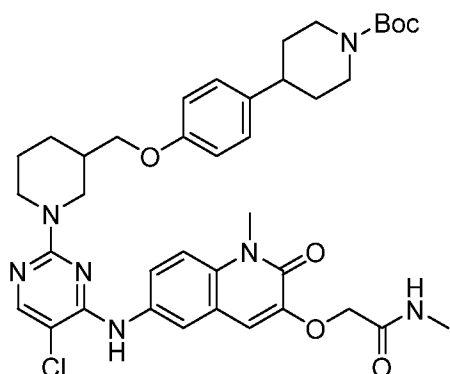
[00650] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 5,408 ммоль, 1,00 экв.), DMF (15 мл), K₂CO₃ (2,24 г, 16,208 ммоль, 3,00 экв.), бензил-3-[[метансульфонилокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат (2,12 г, 6,475 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 85°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1 x 50 мл воды и 1 x 50 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,5 г (91%) трет-бутил-4-[4-([1-((бензилокси)карбонил]пиперидин-3-ил]метокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 531,25 [MNa⁺].

[00651] Стадия 7: синтез трет-бутил-4-[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата



[00652] В 100-мл круглодонную колбу помещали бензил-4-(4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,474 ммоль, 1,00 экв.) в ЕА (30 мл). Pd(OH)₂/C (10%, 0,1 г) добавляли в нее в атмосфере азота. Колбу затем подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали в течение 4 ч при комнатной температуре с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 502 мг (91%) трет-бутил-3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-серого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 375,20 [МН⁺].

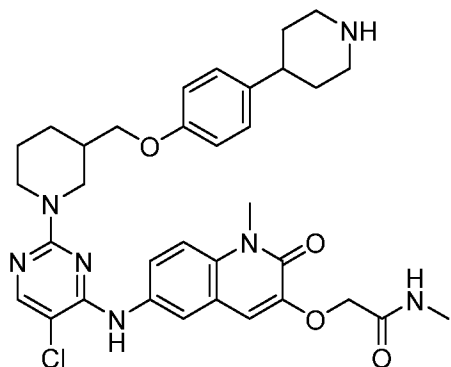
[00653] Стадия 8: синтез трет-бутил-4-[4-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохиолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ил]метокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата



[00654] В 25-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,534 ммоль, 1,00 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (327,01 мг, 0,801 ммоль, 1,50 экв.), диизопропилэтиламин (206,66 мг, 1,602 ммоль, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100° на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (2 x 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (1:10). Это обеспечивало получение 301,7 мг (76%) трет-бутил-4-[4-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-

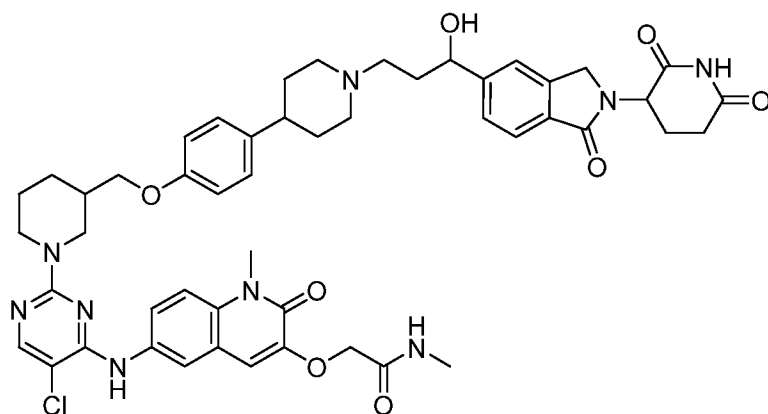
[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохиолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ил]метокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 746,35 [MH⁺].

[00655] Стадия 9: синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00656] В 25-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[4-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохиолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ил]метокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (301,7 мг, 0,405 ммоль, 1,00 экв.) и хлороводород (4 М в диоксане, 15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 276 мг (100%) гидрохлоридной соли 2-(6-(5-хлор-2-(3-((4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-илокси)-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 646,25 [MH⁺].

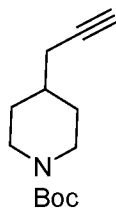
[00657] Стадия 10: синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3-гидроксипропил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00658] В 50-мл круглодонную колбу помещали 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-иналь (100 мг, 0,338 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (15 мл), НОАс (40,54 мг, 0,675 ммоль, 2,00 экв.), 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (261,72 мг, 0,405 ммоль, 1,20 экв.), NaBH_3CN (63,63 мг, 1,013 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 35°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 40 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10/1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 * 150 мм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ацетонитрил (от 34% ацетонитрила до 66% за 8 мин); детектор: УФ. Это обеспечивало получение 11,7 мг (4%) 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]-3-гидроксипропил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,80—7,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,69—7,67 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50—7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43—7,41 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07—7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,31—5,04 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59—4,24 (m, 6H), 3,89—3,72 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,96—2,71 (m, 5H), 2,66—2,62 (m, 4H), 2,46—2,31 (m, 4H), 2,03—1,76 (m, 8H), 1,72—1,69 (m, 4H), 1,58—1,24 (m, 4H); MS (ES^+): масса/заряд 946,30/948,30 [MH^+].

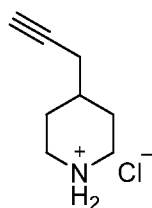
[00659] Иллюстративный синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 130)

[00660] Стадия 1: синтез *трет*-бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



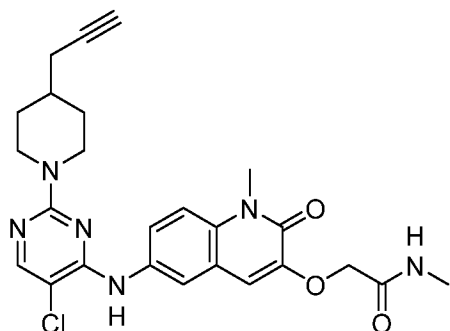
[00661] В раствор *трет*-бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (13 г, 35,2 ммоль) в сухом DMSO (100 мл) добавляли комплекс ацетилада лития этилендиамина (8,1 г, 88,1 ммоль). Раствор нагревали до 35°C и перемешивали в течение 16 ч. Гасили с помощью H₂O, экстрагировали с помощью МТВЕ, высушивали и концентрировали с получением необходимого неочищенного продукта — *трет*-бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г), который применяли непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,05—4,20 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,65—2,78 (m, 2H), 2,10—2,20 (m, 1H), 1,60—1,80 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,10—1,20 (m, 2H).

[00662] Стадия 2: синтез гидрохлорида 4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидина



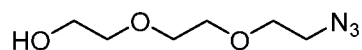
[00663] В раствор *трет*-бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 8,97 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли CH₃COCl (5 мл) при 0°C. Раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Концентрировали с получением необходимого неочищенного продукта — гидрохлорида 4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидина (1,7-г неочищенное вещество), который применяли непосредственно на следующей стадии.

[00664] Стадия 3: синтез 2-((6-((5-хлор-2-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида



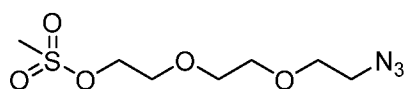
[00665] В раствор 2-((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (1,1 г, 2,70 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли гидрохлорид 4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидина (518 мг, 3,24 ммоль) и DIEA (1,75 г, 13,5 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь выливали в ледяную воду, фильтровали и высушивали с получением 1,3 г необходимого продукта. MS (ES⁺): масса/заряд 495,2 [M+1]⁺.

[00666] Стадия 4: синтез 2-(2-(2-азидоэтокс)этокс)этанола



[00667] В раствор 2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этил-4-метилбензолсульфоната (6 г, 19,7 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NaN₃ (1,45 г, 21,7 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

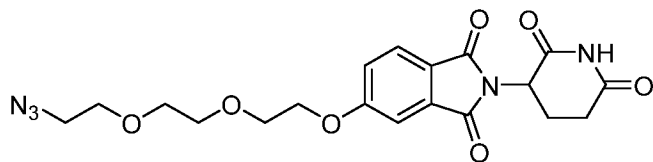
[00668] Стадия 5: синтез 2-(2-(2-азидоэтокс)этокс)этилметансульфоната



[00669] В раствор 2-(2-(2-азидоэтокс)этокс)этанола (реакционная смесь) в смеси DMF/DCM (60 мл, 1/1, об./об.) добавляли TEA (5,4 г, 5,34 ммоль) и MsCl (3,0 г, 26,7 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью H₂O (35 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл * 3). Объединенные

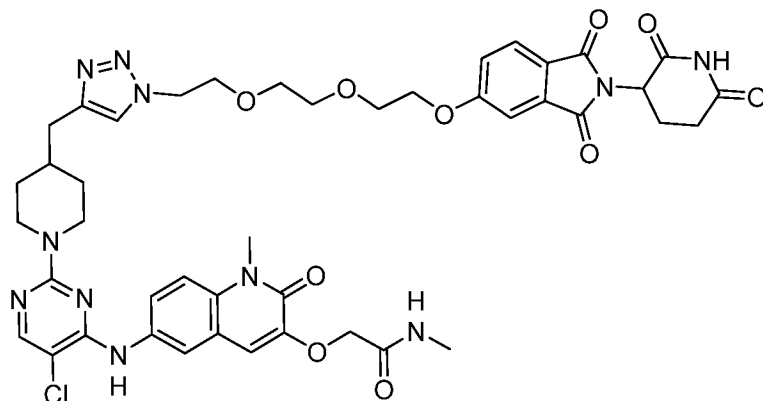
органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (5,4 г).

[00670] Стадия 6: синтез 5-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



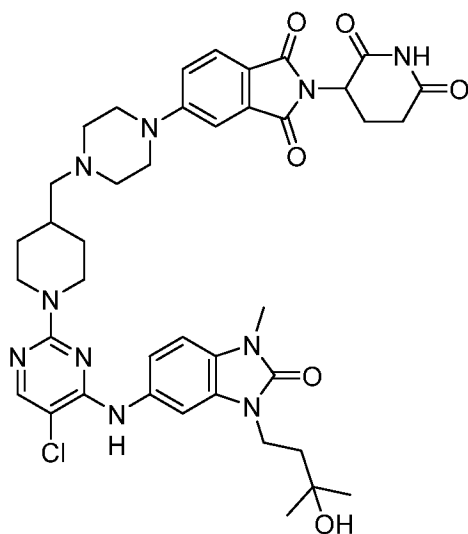
[00671] В раствор неочищенного 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этилметансульфоната (5,4 г, 21,3 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (6,4 г, 23,45 ммоль) и K_2CO_3 (5,9 г, 42,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (35 мл) и экстрагировали с помощью EA (40 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (4,1 г, 49,4%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,12—5,08 (m, 1H), 4,31 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,90 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,73—3,65 (m, 6H), 3,35 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,88—2,82 (m, 1H), 2,78—2,70 (m, 2H), 2,16—2,13 (m, 1H). MS (ES⁺): масса/заряд 432,2 [M+1]⁺.

[00672] Стадия 7: 2-(((6-((5-хлор-2-(4-(((1-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид



[00673] В раствор 5-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 0,23 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2-((6-((5-хлор-2-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид (113,62 мг, 0,23 ммоль), DIEA (0,2 мл) и CuI (10 мг, 0,05 ммоль). После перемешивания при 30°C в течение 3 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь фильтровали. Очищали сначала с помощью препаративной TLC, а затем с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта — 2-((6-((5-хлор-2-(4-((1-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (33,5 мг) — в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,03 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). MS: (ES⁺): масса/заряд 926,5 [M+1]⁺.

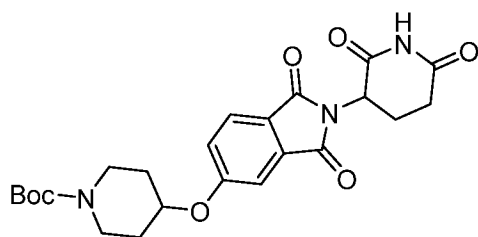
[00674] Иллюстративный синтез 5-(4-((1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 149)



[00675] Смесь 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (WO2018215801, 100 мг, 0,40 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (194 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2 ммоль) в DMSO (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили с помощью H₂O и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий (1#-Pre-HPLC-011(Waters)): колонка SunFire Prep C18, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода и ацетонитрил (от 20,0% ацетонитрила до 71,0% за 8 мин, до 100,0% за 2 мин, обратно до 20,0% за 1 мин); детектор: УФ 254 и 220 нм, с получением необходимого продукта (30 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67—7,66 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28—7,23 (m, 2H), 7,10—7,08 (m, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,49—4,42 (m, 3H), 3,88—3,84 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,84—2,78 (m, 3H), 2,60—2,50 (m, 2H), 2,49—2,47 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02—2,00 (m, 1H), 1,75—1,68 (m, 5H), 1,16 (s, 6H), 1,03—1,00 (m, 2H). MS: (ES⁺): масса/заряд 799,3 [M+1]⁺.

[00676] Иллюстративный синтез 5-[(1-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил]метил]пиперидин-4-ил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (иллюстративное соединение 154)

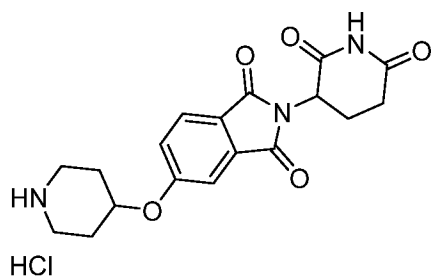
[00677] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата



[00678] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали PPh₃ (980 мг, 3,736 ммоль, 1,50 экв.) и DIAD (750 мг, 3,709 ммоль, 1,49 экв.) в THF (6 мл). За этим

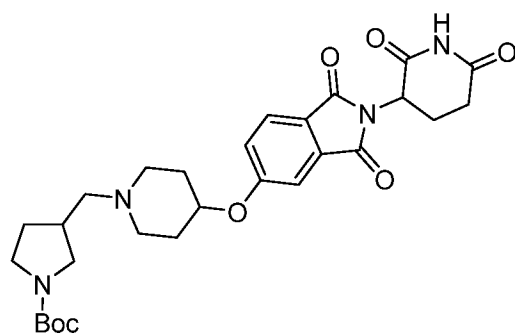
следовало добавление трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,484 ммоль, 1,00 экв.) в THF (2 мл) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (683 мг, 2,491 ммоль, 1,00 экв.) соответственно. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN:H₂O (0,5% NH₄O₃) = 1:9 с повышением до смеси MeCN:H₂O (0,5% NH₄O₃) = 6:4 за 35 мин; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 625 мг (55%) трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 402,05 [MН⁺-56].

[00679] Стадия 2.2. Синтез гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)изоиндол-1,3-диона



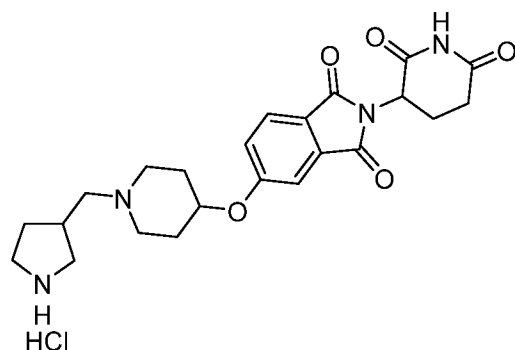
[00680] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (625 мг, 1,366 ммоль, 1,00 экв.) и диоксан (3 мл). За этим следовало добавление по каплям HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали. Это обеспечивало получение 531 мг (98%) гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)изоиндол-1,3-диона в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 358,15 [MН⁺].

[00681] Стадия 3: синтез трет-бутил-3-[(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата



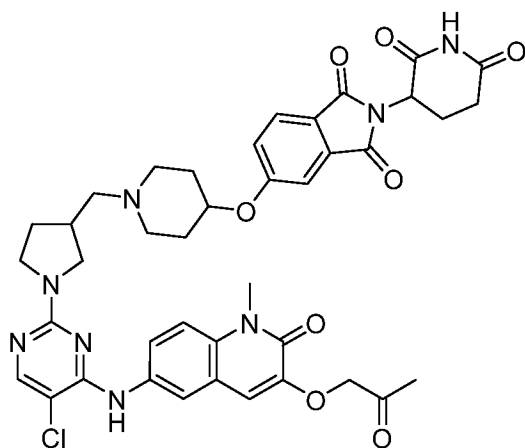
[00682] В 50-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)изоиндол-1,3-диона (530 мг, 1,346 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (0,3 мл) в дихлорметане (20 мл). К полученному по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 1,355 ммоль, 1,01 экв.) в дихлорметане (5 мл) с перемешиванием при 0°C за 10 мин. pH смеси регулировали до 5 с помощью HOAc (0,30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре добавляли NaBH(OAc)₃ (570 мг, 2,689 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (13:1). Это обеспечивало получение 575 мг (79%) трет-бутил-3-[[4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 541,25 [MН⁺].

[00683] Стадия 4: синтез гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1-(пирролидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диона



[00684] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (575 мг, 1,257 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл). За этим следовало добавление по каплям HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,50 мл) с перемешиванием при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 449 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 441,20 [MН⁺].

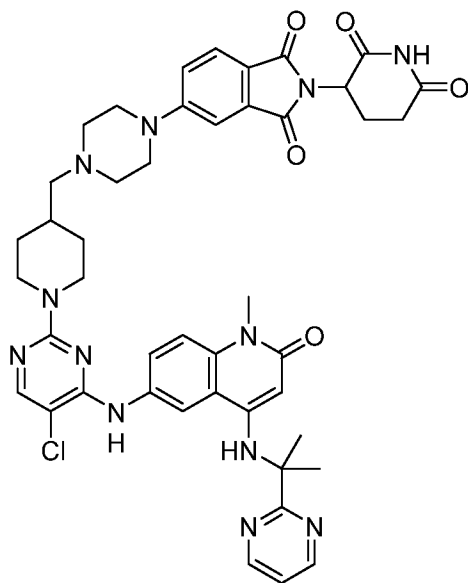
[00685] Стадия 5.5. Синтез 5-[(1-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил]метил]пиперидин-4-ил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00686] В 25-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (160 мг, 0,407 ммоль, 1,00 экв.), гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[1-(пирролидин-3-илметил)пиперидин-4-ил]окси]изоиндол-1,3-диона (195 мг, 0,409 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (0,70 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110 °C на масляной бане в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN:H₂O (0,5%

TFA) = 0:100 с повышением до смеси MeCN:H₂O (0,5% TFA) = 21:79 за 13 мин; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 24 мг (7%) 5-[(1-[[1-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокс)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил]метил]пиперидин-4-ил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, ppm) δ 11,08 (br, 1H), 8,72 (br, 1H), 8,04—8,02 (m, 2H), 7,87—7,81 (m, 2H), 7,45—7,35 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70—4,69 (m, 1H), 3,66—3,60 (m, 4H), 3,55—3,50 (m, 1H), 3,41—3,38 (m, 1H), 3,13—3,11 (m, 1H), 2,89—2,86 (m, 1H), 2,72—2,67 (m, 2H), 2,62—2,58 (m, 2H), 2,49—2,43 (m, 1H), 2,36—2,29 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,07—1,96 (m, 4H), 1,67—1,62 (m, 3H). MS (ES⁺): масса/заряд 797,30 [MН⁺].

[00687] Иллюстративный синтез 5-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-4-((2-(пиримидин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 156)

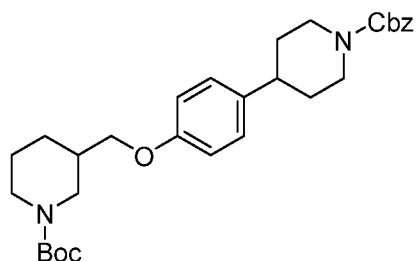


[00688] Смесь 6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-4-((2-(пиримидин-2-ил)пропан-2-ил)амино)хинолин-2(1H)-она (WO2018215798, 70 мг, 0,15 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (81 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламина (77 мг, 0,76 ммоль) в DMSO (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органическую фазу концентрировали под вакуумом.

Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий (1#-Pre-HPLC-011(Waters)): колонка SunFire Prep C18, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода и ацетонитрил (от 20,0% ацетонитрила до 71,0% за 8 мин, до 100,0% за 2 мин, обратно до 20,0% за 1 мин); детектор: УФ 254 и 220 нм с получением необходимого продукта в виде 23 мг белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82—8,81 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77—7,75 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,41—7,34 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,57—4,46 (m, 2H), 4,28—4,18 (m, 2H), 3,59—3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,33—3,27 (m, 2H), 3,14—3,06 (m, 4H), 2,91—2,85 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 1H), 2,38—2,32 (m, 1H), 2,10—2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 7H), 1,17—1,10 (m, 2H). MS: (ES⁺): масса/заряд 859,4 [M+1]⁺.

[00689] Иллюстративный синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 167)

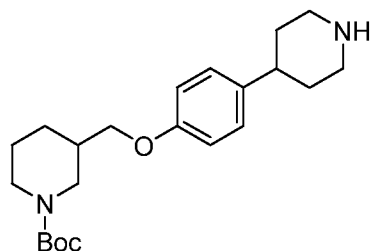
[00690] Стадия 1: бензил-4-(4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилат



[00691] В 100-мл круглодонную колбу помещали бензил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,37 г, 4,400 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (15 мл), K₂CO₃ (1,82 г, 13,199 ммоль, 3 экв.), трет-бутил-3-[(метансульфонилокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,55 г, 5,283 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 85° на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (2 x 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси

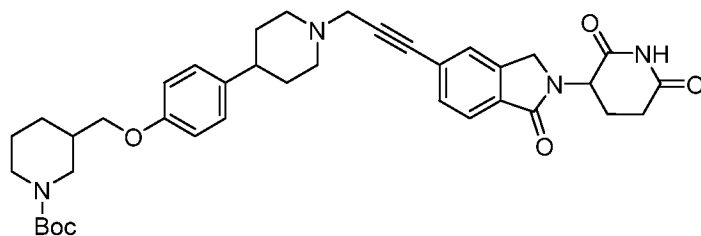
этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,43 г (63,9%) бензил-4-(4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 531,30 [MH⁺].

[00692] Стадия 2: синтез трет-бутил-3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата



[00693] В 100-мл круглодонную колбу помещали бензил-4-(4-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,474 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (30 мл) и Pd(OH)₂/C (100 мг, 0,712 ммоль, 0,48 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 500 мг (90%) трет-бутил-3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-серого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 375,00 [MH⁺].

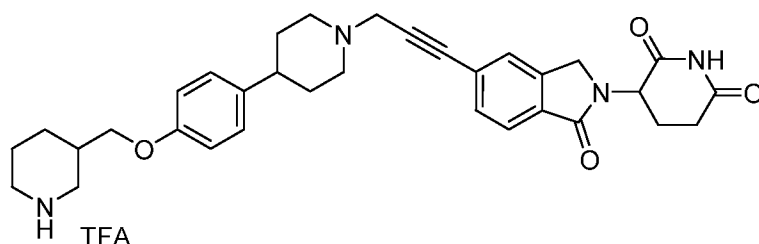
[00694] Стадия 3: синтез трет-бутил-3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата



[00695] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-[4-(пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (177 мг, 0,473 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]проп-2-иналь (140,02 мг, 0,473 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор

перемешивали в течение 3 ч при 35° на масляной бане. К полученному добавляли NaBH_3CN (89,10 мг, 1,418 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 35° на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (3 x 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Это обеспечивало получение 146 мг (47%) трет-бутил-3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 655,35 [MH⁺].

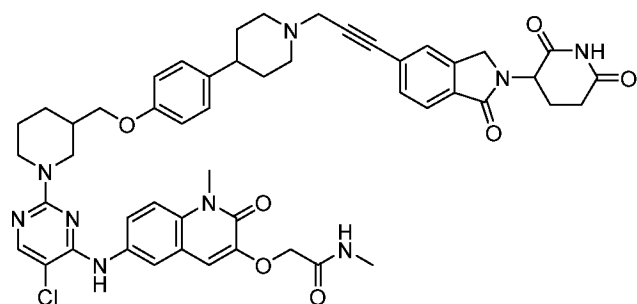
[00696] Стадия 4: синтез 3-[1-оксо-5-(3-[4-[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]пиперидин-1-ил]проп-1-ин-1-ил)-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00697] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,199 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (15 мл) и TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 108 мг (неочищенное вещество) 3-[1-оксо-5-(3-[4-[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]пиперидин-1-ил]проп-1-ин-1-ил)-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона в виде желтого твердого вещества.

[00698] LC-MS (ES⁺): *масса/заряд* 555,3 [MH⁺].

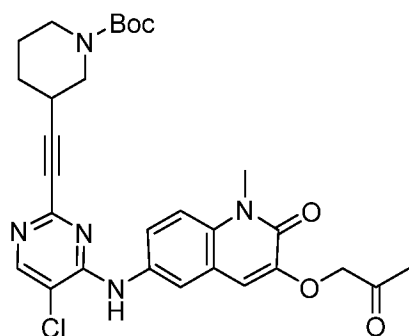
[00699] Стадия 5: синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00700] В 50-мл круглодонную колбу помещали 3-[1-оксо-5-(3-[4-[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]пиперидин-1-ил]проп-1-ин-1-ил)-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (102 мг, 0,184 ммоль, 1,00 экв.), диметилсульфоксид (5 мл), диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,574 ммоль, 3,12 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (75 мг, 0,184 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100° на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10/1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 * 150 мм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ацетонитрил (от 38% ацетонитрила до 62% за 8 мин); детектор: УФ. Это обеспечивало получение 36,4 мг (21,37%) 2-([6-[(5-хлор-2-[3-[4-(1-[3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-4-ил)феноксиметил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31—7,33 (m, 8H), 7,3—6,98 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,9—4,19 (m, 6H), 3,99—3,48 (m, 7H), 3,05—2,78 (m, 5H), 2,72—2,59 (m, 4H), 2,42—2,19 (m, 5H), 2,09—1,59 (m, 5H), 1,50—1,02 (m, 3H). MS (ES⁺): масса/заряд 926,25 [MH⁺].

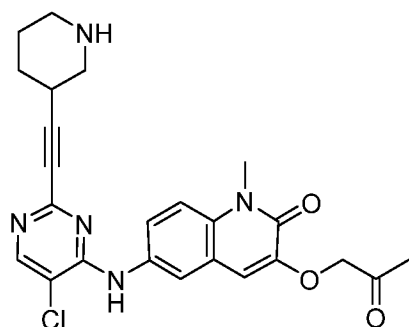
[00701] Иллюстративный синтез 5-([3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-ил]метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (иллюстративное соединение 173)

[00702] Стадия 1: синтез трет-бутил-3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата



[00703] трет-Бутил-3-этинилпиперидин-1-карбоксилат (638 мг, 3,0 ммоль, 5,00 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (240 мг, 0,6 ммоль, 1,00 экв.), CuI (35 мг, 0,18 ммоль, 0,30 экв.), TEA (2. мл, 19,7 ммоль, 23,6 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42,8 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), PPh₃ (32,0 мг, 0,12 ммоль, 0,20 экв.) в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч, затем выпаривали. Продукт выделяли с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN/NH₄HCO₃ = 0 с повышением до смеси ACN/NH₄HCO₃ = 60. Это обеспечивало получение 250 мг (71%) трет-бутил-3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 566,20 [MН⁺].

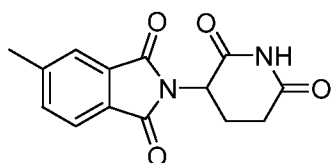
[00704] Стадия 2.2. Синтез гидрохлорида 6-([5-хлор-2-[2-(пиперидин-3-ил)этинил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она



[00705] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-4-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-

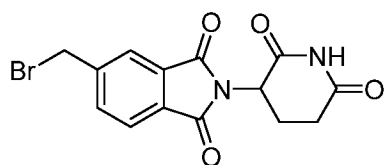
ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,442 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2 мл) и хлороводород (4 М в диоксане, 5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 250 мг (неочищенное вещество) гидрохлорида 4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиперидина в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 466,20 [MH⁺].

[00706] Стадия 3: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метилизоиндол-1,3-диона



[00707] В 50-мл круглодонную колбу помещали 5-метил-2-бензофуран-1,3-дион (300 мг, 1,85 ммоль, 1,0 экв.), HOAc (20 мл), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (365 мг, 2,22 ммоль, 1,2 экв.) и NaOAc (607 мг, 7,40 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили путем добавления 50 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования, а затем высушивали под вакуумом. Это обеспечивало получение 433 мг (86%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метилизоиндол-1,3-диона в виде серого твердого вещества.

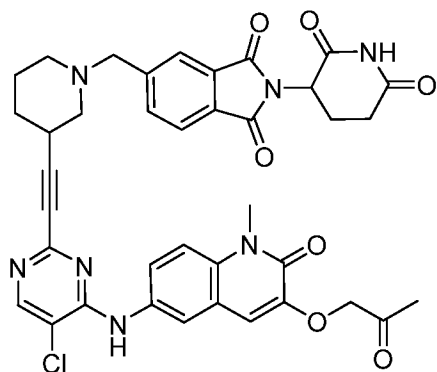
[00708] Стадия 4: синтез 5-(бромметил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00709] В 25-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метилизоиндол-1,3-дион (200 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (10 мл), NBS (144 мг, 0,81 ммоль, 1,1 экв.) и AIBN (24 мг, 0,15 ммоль, 0,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85 градусах С на

масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью 10 мл ЕА. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 141 мг (55%) 5-(бромметил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества.

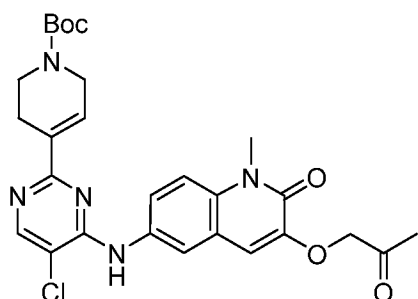
[00710] Стадия 5: синтез 5-([3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-ил]метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00711] В 25-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид 6-([5-хлор-2-[2-(пиперидин-3-ил)этинил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (108 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), 5-(бромметил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (113 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.), DMSO (2 мл) и DIEA (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Продукт выделяли с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий (IntelFlash-1): колонка: C18 (330 г); подвижная фаза: CH₃CN/NH₄HCO₃ (водн., с = 10 ммоль/л) = (от 0 до 40:60 за 30 мин). Это обеспечивало получение 21,2 мг (13,4%) 5-([3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-ил]метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,67—7,57 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,15—5,09 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 2,96—2,78 (m, 2H), 2,62—2,57 (m, 3H), 2,39—2,18 (m, 6H), 2,06—2,02 (m, 1H), 1,89—1,65 (m, 3H), 1,49—1,21 (m, 3H). MS (ES⁺): масса/заряд 736,20 [MH⁺].

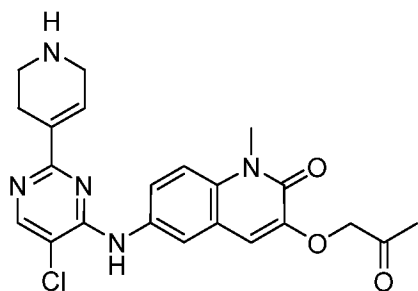
[00712] Иллюстративный синтез 5-(4-((4-(5-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (иллюстративное соединение 188)

[00713] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



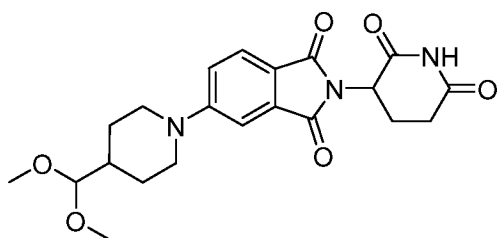
[00714] В 20-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (235,9 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (316,3 мг, 2,3 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (111,6 мг, 0,15 ммоль, 0,2 экв.), диоксан (5,0 мл) и H₂O (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C на масляной бане. Затем смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:0). Это обеспечивало получение 140 мг (33%) трет-бутил-4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 540,20 [MH⁺].

[00715] Стадия 2: синтез 6-[[5-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она



[00716] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (140 мг, 0,259 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), к которому добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 100,0 мг (87,69%) 6-[[5-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 440,25 [MH⁺].

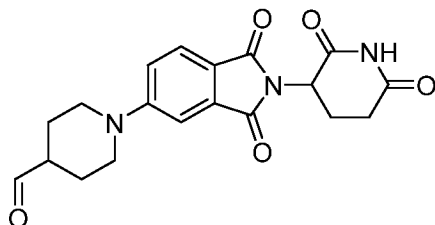
[00717] Стадия 3: синтез 5-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00718] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-(диметоксиметил)пиперидин (300 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.), DMSO (20,0 мл), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (520,4 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (730,5 мг, 5,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 110°C на масляной бане. Затем смесь разбавляли с помощью 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный

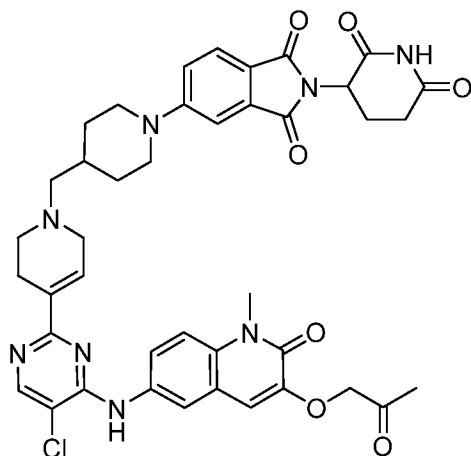
эфир (1:0). Это обеспечивало получение 750,0 мг (95,9%) 5-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 416,25 [MН⁺].

[00719] Стадия 4: синтез 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида



[00720] В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-[4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (750 мг, 1,8 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл), затем добавляли H₂SO₄ (1 М, 20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 60°C на масляной бане. Затем значение pH смеси регулировали до 7 с помощью NH₄HCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 660,0 мг (92,8%) 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 370,20 [MН⁺].

[00721] Стадия 5: синтез 5-(4-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

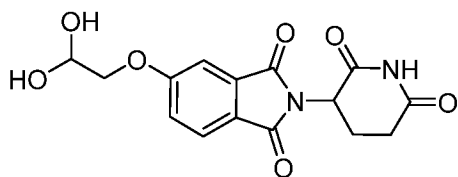


[00722] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 6-[[5-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (70,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1,0 мл) в DCE (20 мл). За этим следовало добавление 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (176,3 мг, 0,5 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. pH смеси регулировали до 5 с помощью HOAc (0,50 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134,9 мг, 0,6 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка X select CSH OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза: не определена и не определена (от 20% фазы В до 40% за 10 мин); детектор: УФ. Это обеспечивало получение 33 мг (26%) 5-(4-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78—7,74 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,23—7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,08—4,02 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,15—3,10 (m, 2H), 2,97—2,81 m, 3H), 2,60—2,51 (m, 5H), 2,30—2,25 (m, 2H),

2,20 (s, 3H), 2,10—1,97 (m, 1H), 1,95—1,93 (m, 1H), 1,90—1,80 (m, 2H), 1,26—1,10 (m, 3H); MS (ES⁺): масса/заряд 793,25 [MH⁺].

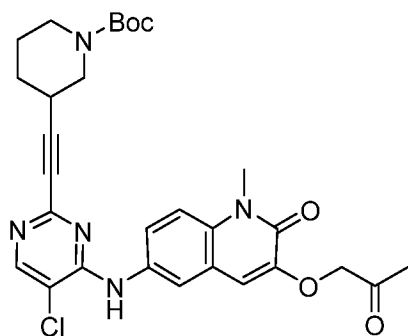
[00723] Иллюстративный синтез 5-(2-[3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-ил]этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (иллюстративное соединение 189)

[00724] Стадия 1: синтез 5-(2,2-дигидроксиэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



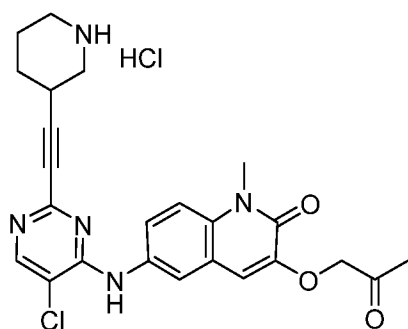
[00725] В 8-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 5-(2,2-диметоксиэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (300 мг, 0,828 ммоль, 1,00 экв.), amberlyst(R) а-26(OH) (10 мг) в смеси ацетон (2,5 мл)/H₂O (0,50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C на масляной бане. Твердые вещества удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 270 мг (97,55%) 5-(2,2-дигидроксиэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде белого неочищенного твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 335,15 [MH⁺].

[00726] Стадия 2: синтез трет-бутил-3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата



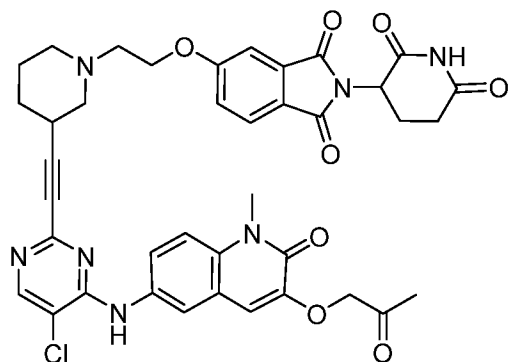
[00727] *трет*-Бутил-3-этинилпиперидин-1-карбоксилат (638 мг, 3,0 ммоль, 5,00 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (240 мг, 0,6 ммоль, 1,00 экв.), CuI (35 мг, 0,18 ммоль, 0,30 экв.), TEA (2. мл, 19,7 ммоль, 23,6 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42,8 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), PPh₃ (32,0 мг, 0,12 ммоль, 0,20 экв.) в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч, затем выпаривали. Продукт выделяли с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN/NH₄HCO₃ = 0 с повышением до смеси ACN/NH₄HCO₃ = 60. Это обеспечивало получение 250 мг (71%) *трет*-бутил-3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 566,20 [MH⁺].

[00728] Стадия 3: синтез гидрохлорида 6-([5-хлор-2-[2-(пиперидин-3-ил)этинил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она



[00729] В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор *трет*-бутил-4-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,442 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2 мл) и хлороводород (4 М в диоксане, 5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 250 мг (неочищенное вещество) гидрохлорида 4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиперидина в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 466,20 [MH⁺].

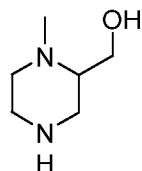
[00730] Синтез 5-(2-[3-[2-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)этинил]пиперидин-1-ил]этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



[00731] В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-(2,2-дигидроксиэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (110,0 мг, 0,328 ммоль, 1,10 экв.), гидрохлорид 6-([5-хлор-2-[2-(пиперидин-3-ил)этинил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-она (150 мг, 0,299 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (0,50 мл, 2,871 ммоль, 9,61 экв.), AcOH (0,5 мл, 8,327 ммоль, 29,23 экв.), NaBH(OAc)₃ (190 мг, 0,896 ммоль, 3,00 экв.) в DCE (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 30°C. Продукт выделяли с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN/NH₄HCO₃ = 0 с повышением до смеси ACN/NH₄HCO₃ = 40. Это обеспечивало получение 23,3 мг (10%) указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,28 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,19 (s, 4H), 2,04 (d, *J* = 14,9 Гц, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,36 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H). MS (ES⁺): масса/заряд 766,30 [MН⁺].

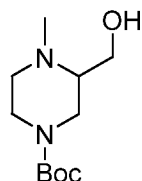
[00732] Иллюстративный синтез 5-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил]метокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (иллюстративное соединение 194)

[00733] Стадия 1: синтез (1-метилпиперазин-2-ил)метанола



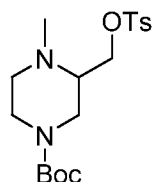
[00734] В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5,00 г, 23,15 ммоль, 1,00 экв.), THF (100 мл) в атмосфере азота. Осторожно партиями добавляли LiAlH₄ (3,96 г, 104,18 ммоль, 4,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 60° на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили водой и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/MeOH (10/1). Это обеспечивало получение 3,6 г (40%) (1-метилпиперазин-2-ил)метанола в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 131,28 [MH⁺].

[00735] Стадия 2: синтез трет-бутил-3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата



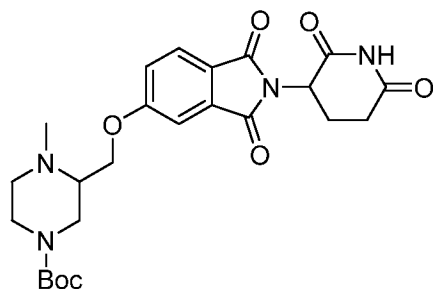
[00736] В 250-мл круглодонную колбу помещали (1-метилпиперазин-2-ил)метанол (3,60 г, 27,652 ммоль, 1,00 экв.), H₂O (6 мл), THF (25 мл), Et₃N (8,4 г, 82,956 ммоль, 3,00 экв.), (Boc)₂O (7,85 г, 35,947 ммоль, 1,3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (3 x 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1/2). Это обеспечивало получение 2,42 г (38%) трет-бутил-3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтой жидкости. MS (ES⁺): масса/заряд 231,15 [MH⁺].

[00737] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-метил-3-[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]пиперазин-1-карбоксилата



[00738] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,329 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), TEA (1,3 г, 12,987 ммоль, 3 экв.), TsCl (1,23 г, 6,494 ммоль, 1,50 экв.), DMAP (53,05 мг, 0,434 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (1 x 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1/5). Собранные фракции объединяли и концентрировали. Это обеспечивало получение 350 мг (21%) трет-бутил-4-метил-3-[[4-(4-метилбензолсульфонил)окси]метил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. MS (ES⁺): масса/заряд 385,20 [MН⁺].

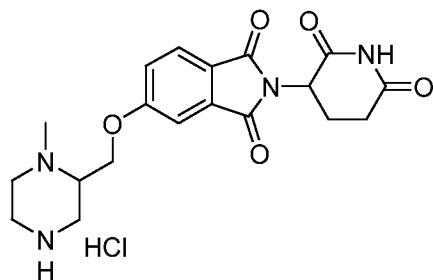
[00739] Стадия 4: синтез трет-бутил-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата



[00740] В 10-мл герметичную пробирку помещали O-[(1-метилпиперазин-2-ил)метил]-1-сульфаниден(3H) (324,00 мг, 1,972 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-дион (540,92 мг, 1,972 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (817,82 мг, 5,917 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70 °C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза (вода/CH₃CN) = 10% CH₃CN с повышением до = 50% CH₃CN за 36 мин; детектор: УФ. Продукт получали и концентрировали. Это

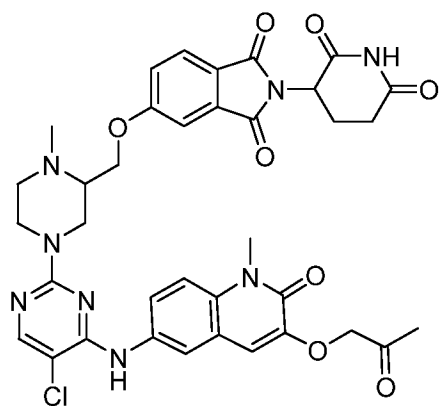
обеспечивало получение 89 мг (9%) трет-бутил-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 487,25 [MH⁺].

[00741] Стадия 5: гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(1-метилпиперазин-2-ил)метокси]изоиндол-1,3-диона



[00742] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат (80,00 мг, 0,164 ммоль, 1,00 экв.), хлороводород в диоксане (8 мл, 4 М). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 80 мг (неочищенное вещество) гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(1-метилпиперазин-2-ил)метокси]изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 387,15 [MH⁺].

[00743] Стадия 6: синтез 5-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил]метокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

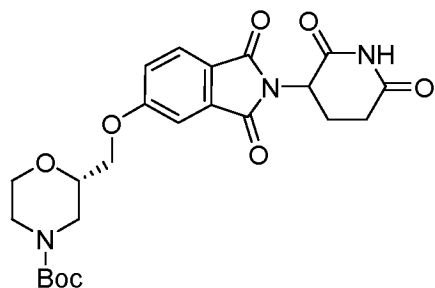


[00744] В 10-мл герметичную пробирку помещали гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(1-метилпиперазин-2-ил)метокси]изоиндол-1,3-диона

(80,00 мг, неочищенное вещество), DMSO (6 мл), DIEA (0,30 мл), 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-(2-оксопропокси)хинолин-2-он (89,27 мг, 0,227 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 7% В до 28% В за 9 мин; 254 нм; RT1: 9,17. Это обеспечивало получение 7,9 мг (6%) 5-[[4-(5-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)хинолин-6-ил]амино]пиримидин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил]метокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64—7,62 (m, 2H), 7,41—7,39 (m, 1H), 7,11—6,98 (m, 3H), 5,06 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,73—4,65 (m, 3H), 4,35—4,29 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,20—3,09 (m, 2H), 2,92—2,76 (m, 2H), 2,63—2,53 (m, 3H), 2,41—2,37 (m, 5H), 2,33—2,15 (m, 4H); MS (ES⁺): масса/заряд 743,05/745,05 [MН⁺].

[00745] Иллюстративный синтез 2-((6-((5-Хлор-2-((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 228)

[00746] Стадия 1: синтез трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата

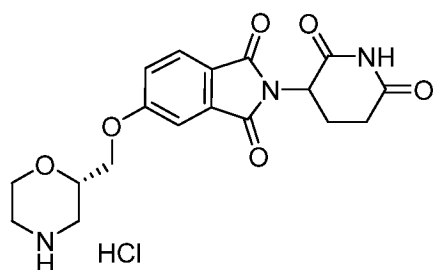


[00747] В раствор трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (500 мг, 2,3 ммоль) в смеси TEA/DCM (1/10, 20 мл) по каплям добавляли MsCl (530 мг, 4,6 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч TLC показывала завершение. Реакционную смесь гасили с помощью водн. NaHCO₃,

поглощали с помощью DCM, промывали солевым раствором, высушивали, концентрировали с получением неочищенного необходимого продукта — трет-бутил-(S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (527 мг, неочищенное вещество) — в виде светлого масла, которое применяли в следующей реакции без дополнительной очистки.

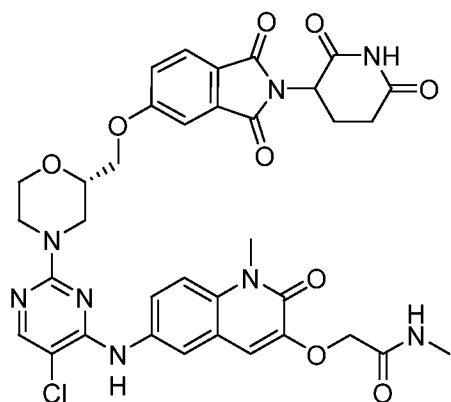
[00748] Смесь трет-бутил-(S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (527 мг, неочищенное вещество, 2,3 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (819, 3,0 ммоль) и K_2CO_3 (640 мг, 4,6 ммоль) в DMF (30 мл) нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь поглощали с помощью EA (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали, концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM/EA (10~1/1) с получением необходимого продукта в виде 412 мг светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22—7,24 (m, 1H), 4,95—4,98 (m, 1H), 4,11—4,18 (m, 3H), 3,83—3,97 (m, 3H), 3,61—3,62 (m, 1H), 2,83—3,01 (m, 4H), 2,15—2,16 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

[00749] Стадия 2: синтез гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)изоиндолин-1,3-диона



[00750] Смесь трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (412 мг, 0,87 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M, 5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. LCMS показывала завершение. Растворитель удаляли под вакуумом с получением необходимого продукта — гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)изоиндолин-1,3-диона (322 мг) — в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): масса/заряд, 374,1 $[M+1]^+$.

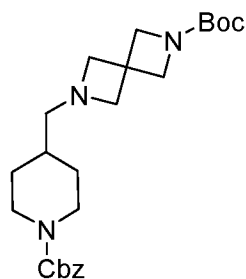
[00751] Стадия 3: 2-((6-((5-хлор-2-((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид



[00752] Смесь гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)изоиндолин-1,3-диона (115 мг, 0,28 ммоль) и 2-((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамида (103 мг, 0,25 ммоль) в смеси DIEA/DMSO (1/10, 5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта в виде 22 мг белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93—7,96 (m, 2H), 7,75—7,79 (m, 2H), 7,18—7,49 (m, 4H), 5,11—5,14 (m, 1H), 4,49 (br, 3H), 4,28 (br, 3H), 3,85—3,87 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45—3,49 (m, 2H), 2,86—3,04 (m, 3H), 2,65—2,53 (m, 3H), 1,99—2,08 (m, 2H). MS: (ES $^+$): масса/заряд 745,1 [M] $^+$.

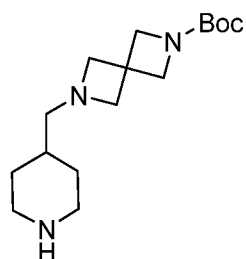
[00753] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 248)

[00754] Стадия 1: синтез трет-бутил-6-([1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил]метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



[00755] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилат (2,00 г, 10,087 ммоль, 1,00 экв.), DCE (30 мл), к которым добавляли бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (4,99 г, 20,175 ммоль, 2 экв.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,41 г, 30,262 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 x 30 мл дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: силикагель; подвижная фаза: PE:EA = 100:0 с повышением до смеси PE:EA = 70:30 за 30 мин; детектор: УФ. Это обеспечивало получение 2,5 г (58%) трет-бутил-6-([1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил]метил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LC-MS (ES^+): *масса/заряд* 430,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

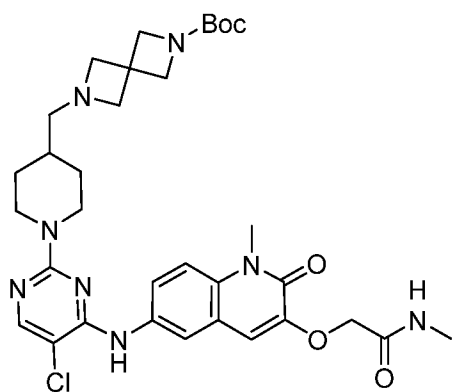
[00756] Стадия 2: синтез трет-бутил-6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилата



[00757] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-6-([1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил]метил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,00 г, 2,328 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), к которым добавляли Pd/C (100,00 мг, 0,940 ммоль, 0,40 экв.) в атмосфере азота. Из колбы выкачивали воздух и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при

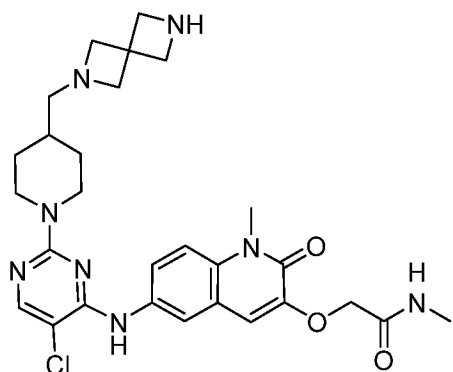
комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 503 мг (73%) трет-бутил-6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

[00758] Стадия 3: синтез трет-бутил-6-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



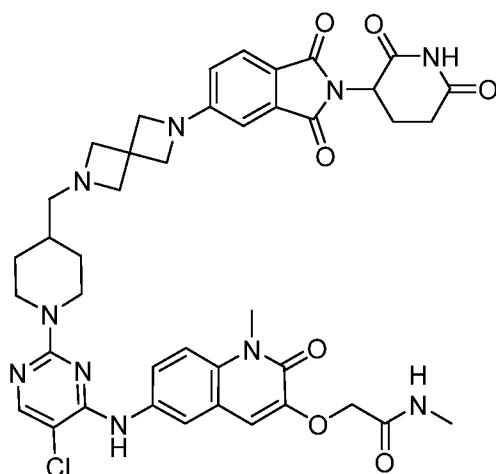
[00759] В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (300,00 мг, 0,735 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), к которым добавляли DIEA (284,93 мг, 2,205 ммоль, 3,00 экв.), трет-бутил-6-(пиперидин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (260,52 мг, 0,882 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 100:0 с повышением до смеси H₂O:ACN = 60:40 за 50 мин; детектор: УФ. Это обеспечивало получение 400 мг (82%) трет-бутил-6-([1-[5-хлор-4-([1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 667,4 [M+H⁺].

[00760] Стадия 4: синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-илметил]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[00761] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-6-((1-[5-хлор-4-((1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (200,00 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл), к которым добавляли TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 160 мг (неочищенное вещество) 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-илметил]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида в виде светло-желтого масла

[00762] Стадия 5: синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида

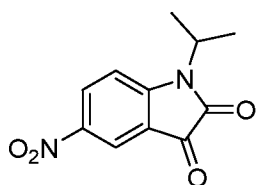


[00763] В 50-мл круглодонную колбу помещали 2-[[6-[[5-хлор-2-(4-[2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-илметил]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (140,00 мг, 0,247 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), к которым добавляли DIEA (95,72 мг, 0,741 ммоль, 3,00 экв.), 2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (81,83 мг, 0,296 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 100:0 с повышением до смеси H₂O:ACN = 60:40 за 40 мин; детектор: УФ. Это обеспечивало получение 49 мг (24%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,13—7,88 (m, 3H), 7,83—7,72 (m, 1H), 7,68—7,58 (m, 1H), 7,53—7,43 (m, 1H), 7,21—7,06 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,73—4,38 (m, 5H), 4,25—4,00 (s, 5H), 3,83—3,63 (s, 5H), 3,02—2,60 (m, 8H), 2,35—2,18 (s, 2H), 2,15—1,92 (m, 1H), 1,85—1,43 (m, 3H), 1,14—0,87 (m, 2H). MS (ES⁺): *масса/заряд* 823,40 [M+H⁺].

[00764] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([1-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 263)

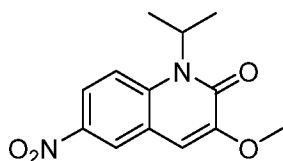
[00765] Стадия 1: синтез 1-изопропил-5-нитро-индолин-2,3-диона



[00766] 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. ¹H ЯМР

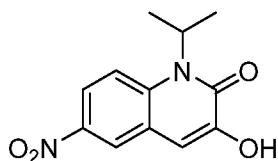
(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,46 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,60—4,45 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

[00767] Стадия 2: синтез 1-изопропил-3-метокси-6-нитро-хинолин-2-она



[00768] В перемешиваемый раствор 1-изопропил-5-нитро-индолин-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°C. После перемешивания в течение 12 часов при 25°C реакционную смесь выливали в воду (1500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл x 3). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в смеси этилацетата (50 мл) и петролейного эфира (500 мл) при 25°C в течение 2 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 1-изопропил-3-метокси-6-нитро-хинолин-2-она в виде желтого твердого вещества (45,00 г, неочищенное вещество). LCMS (ESI) масса/заряд: 263,1 [M+1]⁺. ¹H 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).

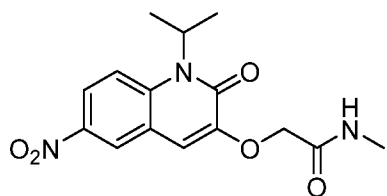
[00769] Стадия 3: синтез 3-гидрокси-1-изопропил-6-нитро-хинолин-2-она



[00770] 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-нитро-хинолин-2-она (11,00 г, 41,94 ммоль, 1,00 экв.) в 400 мл дихлорметана при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (1000 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл x 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

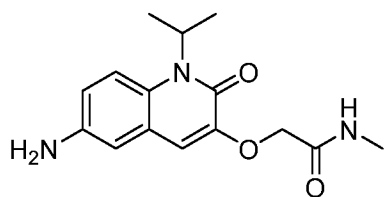
ацетонитрила (50 мл) при 25°C в течение 12 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-гидрокси-1-изопропил-6-нитро-хинолин-2-она (28,00 г, 112,80 ммоль, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 280,2 [M+23]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, 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).

[00771] Стадия 4: синтез 2-[(1-изопропил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида



[00772] Данное соединение получали аналогично 2-[(6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамиду. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 320,1 [M+1]⁺. ¹H 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).

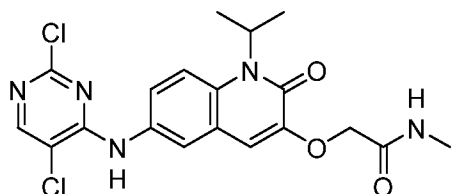
[00773] Стадия 5: синтез 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида



[00774] 2-[(1-Изопропил-6-нитро-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (300,00 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) добавляли в 50-мл круглодонную колбу 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-

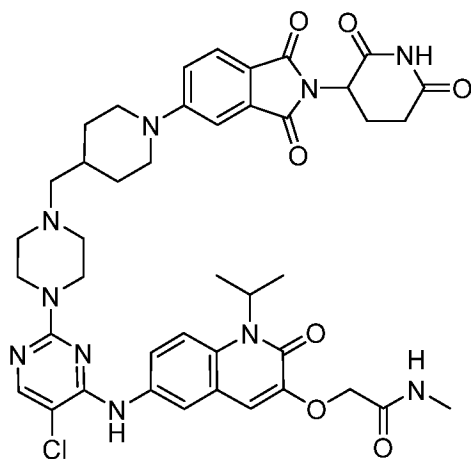
метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества (92%). LC-MS (ES⁺): масса/заряд 290,00 [M+H⁺], t_R = 0,59 мин (прогон 1,20 минуты).

[00775] Стадия 6: синтез 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



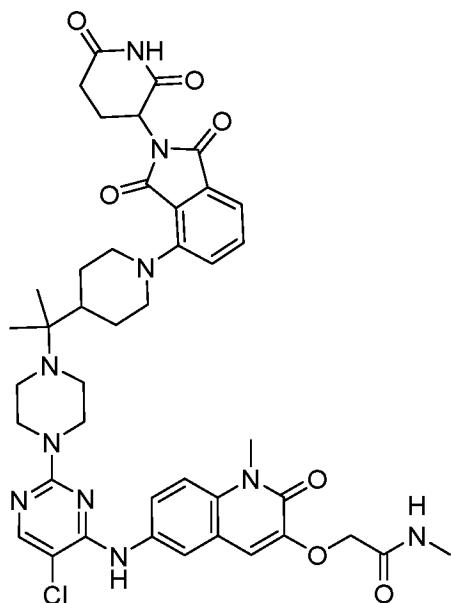
[00776] В 50-мл круглодонной колбе DIEA (268,01 мг, 2,07 ммоль, 3 экв.), 2,4,5-трихлорпиримидин (152,14 мг, 0,83 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в смесь 2-[(6-амино-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (200,00 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 100:0 с повышением до смеси H₂O:ACN = 60:40 за 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⁺], t_R = 0,81 мин (прогон 1,20 минуты).

[00777] Стадия 7: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[00778] В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (25 мл), к которым добавляли DIEA (2 мл), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (454 мг, 1,02 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка C18; подвижная фаза: H₂O:ACN = 100:0 с повышением до смеси H₂O:ACN = 20:80 за 40 мин; детектор: 254/220 нм. Это обеспечивало получение 315 мг (55%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,75—7,63 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,37 (b, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,03 -2,82 (m, 3H), 2,67—2,64 (m, 3H), 2,63—2,53 (m, 1H), 2,46—2,34 (m, 5H), 2,18 (s, 2H), 2,03—2,00 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,20—1,18 (m, 2H); LC-MS (ES⁺): *масса/заряд* 839,30/841,30 [M+H⁺].

[00779] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 266)

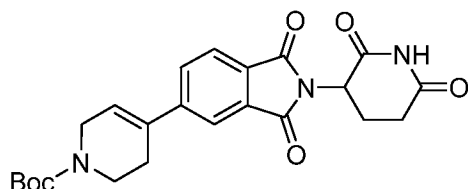


[00780] В 30-мл герметичную пробирку помещали 2-([6-((5-хлор-2-[4-[2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (150,00 мг, 0,257 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-дион (106,00 мг, 0,384 ммоль, 1,49 экв.) и DIEA (1,00 мл, 0,008 ммоль, 0,03 экв.) в DMSO (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 110°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: вода (NH₄HCO₃)/ACN = 0% с повышением до смеси вода (NH₄HCO₃)/ACN = 60% за 30 мин; детектор: 254/220 нм. Это обеспечивало получение 46,8 мг (21,68%) 2-[[6-((5-хлор-2-[4-(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94—7,93 (m, 2H), 7,79—7,76 (m, 1H), 7,70—7,64 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,33—7,30 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,79—3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,94—2,79 (m, 3H), 2,66—2,62 (m, 4H), 2,59—2,57 (m, 3H), 2,07—1,95 (m, 1H), 1,90—1,72 (m, 3H), 1,55—1,31 (m, 2H), 0,89 (s, 6H); LC-MS (ES⁺): масса/заряд 839,25/841,25[MH⁺].

[00781] Иллюстративный синтез 2-[[6-((5-хлор-2-[4-((4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-

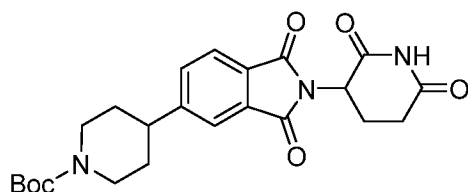
ил]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 289)

[00782] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата



[00783] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (1,0 г, 2,96 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1,8 г, 5,9 ммоль, 2,0 экв.), диоксан, K_2CO_3 (1,23 г, 8,9 ммоль, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (217,0 мг, 0,29 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью водяной бани. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 1,2 г (92%) трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 340,15 [MН⁺].

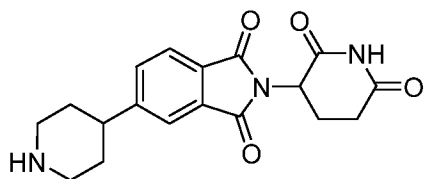
[00784] Стадия 2: синтез трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата



[00785] В раствор трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,3 ммоль,

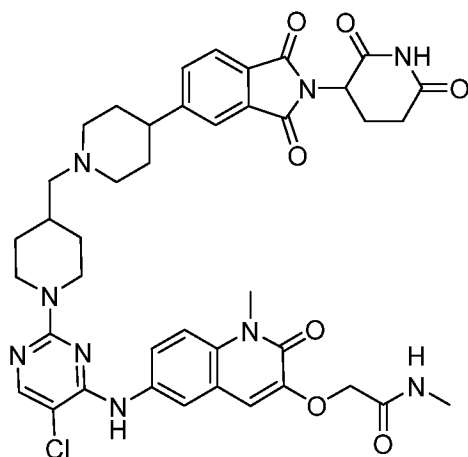
1,0 экв.) в ЕА (50 мл) добавляли Pd/C (242,16 мг) в атмосфере азота в 200-мл круглодонной колбе. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 99%). MS (ES⁺): *масса/заряд* 442,10 [MH⁺].

[00786] Стадия 3: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона



[00787] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (900 мг, 2,05 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (20,0 мл), 4 М HCl в 1,4-диоксане (10,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 651 мг (93,55%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона в виде твердого вещества. MS (ES⁺): *масса/заряд* 342,10 [MH⁺].

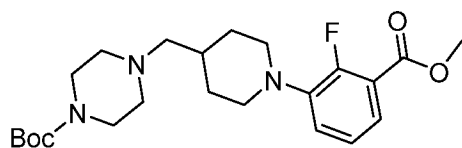
[00788] Стадия 4: 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид



[00789] В 250-мл круглодонную колбу добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-дион (300 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,5 мл) в DCE (100 мл) при комнатной температуре. Затем добавляли 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-метил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (426,17 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (63,3 мг, 1,1 ммоль, 1,2 экв.), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (279,39 мг, 1,32 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (70 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: колонка XBridge Prep OBD C₁₈, 30 Å, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ацетонитрил (от 42% фазы В до 72% за 8 мин); детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (47,7 мг, 6,70%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) 11,11 (s,1H), 8,81 (s,1H), 8,02 (s,1H), 7,98—7,87 (m,2H), 7,85—7,71 (m,4H), 7,46 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (s,1H), 5,12 (dd, *J* = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,51 (d, *J* = 32,8 Гц, 4H), 3,66 (s,3H), 2,95 (d, *J* = 10,9 Гц, 2H), 2,82 (t, *J* = 12,9 Гц, 3H), 2,65 (d, *J* = 4,6 Гц, 4H), 2,54 (s,1H), 2,16 (s,2H), 2,05—1,89 (m,3H), 1,75 (s,7H), 1,22 (s,1H), 1,01 (d, *J* = 12,5 Гц, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 810,31 [MH⁺].

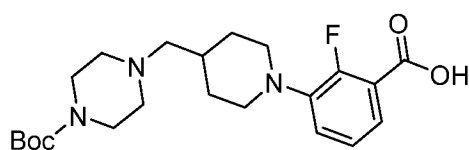
[00790] Иллюстративный синтез 3-[4-([4-[5-хлор-4-([1-этил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида (иллюстративное соединение 295)

[00791] Стадия 1.1. Синтез трет-бутил-4-([1-[2-фтор-3-(метоксикарбонил)фенил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата



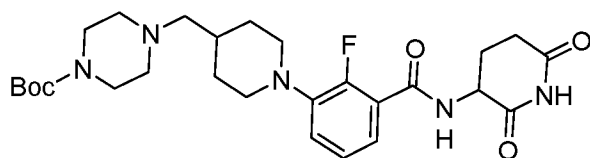
[00792] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-3-бром-2-фторбензоат (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,22 г, 4,3 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (4,2 г, 12,8 ммоль, 3,0 экв.), RuPhosPd (0,63 г, 0,86 ммоль, 0,2 экв.), тетрагидрофуран (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°. После обработки остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 480 мг (25,7%) трет-бутил-4-([1-[2-фтор-3-(метоксикарбонил)фенил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 436,30 [MН⁺].

[00793] Стадия 2: синтез 3-(4-[[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты



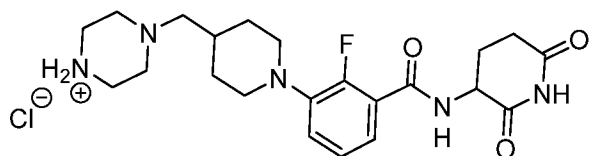
[00794] В 50-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-([1-[2-фтор-3-(метоксикарбонил)фенил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилат (850,0 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (20 мл), гидроксид натрия (312,2 мг, 7,8 ммоль, 4,0 экв.) в воде (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 890 мг (неочищенное вещество) 3-(4-[[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 422,30 [MН⁺].

[00795] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-([1-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]-2-фторфенил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата



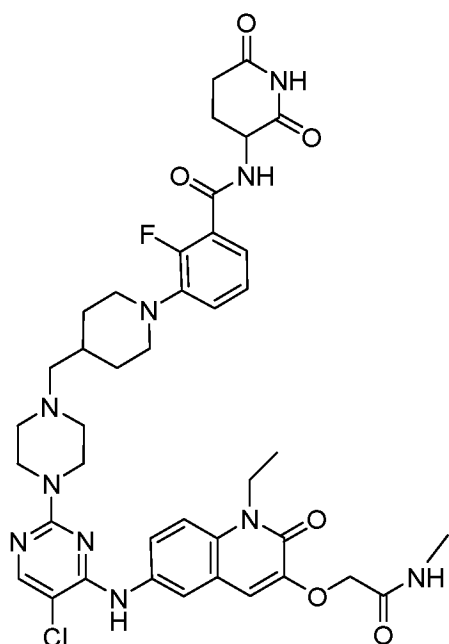
[00796] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-(4-[[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)-2-фторбензойную кислоту (890,0 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-дион (541,0 мг, 4,2 ммоль, 2,0 экв.), DIEA (5,0 мл), диметилформаид (5,0 мл), BOP (1120,6 мг, 2,5 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Продукт выделяли с помощью препаративной флеш-HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (NH_4HCO_3) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (NH_4HCO_3) = 75 за 20 мин. Это обеспечивало получение 500 мг (44,5%) трет-бутил-4-[[1-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]-2-фторфенил]пиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 532,25 [MH^+].

[00797] Стадия 4: синтез гидрохлорида N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-3-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]бензамида



[00798] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[[1-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]-2-фторфенил]пиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат (400,0 мг, 1 экв.), диоксан (4,0 мл), хлороводород (4,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 464 мг (неочищенное вещество) N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-3-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]бензамида в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): *масса/заряд* 432,20 [MH^+].

[00799] Стадия 5.5. Синтез 3-[4-([4-[5-хлор-4-([1-этил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида

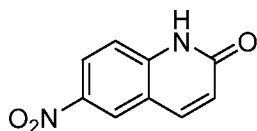


[00800] В 30-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-3-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]бензамид (205,0 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (100,0 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.), DMSO (5,0 мл), DIEA (2,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°. Продукт выделяли с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (NH₄HCO₃) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (NH₄HCO₃) = 80 за 20 мин. Это обеспечивало получение 44,3 мг (23,0%) 3-[4-([4-[5-хлор-4-([1-этил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ10,83 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55—8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97—7,96 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 7,72—7,50 (m, 2H), 7,15—7,09 (m, 4H), 4,80—4,71 (m, 1H) 4,57 (s, 2H), 4,32—4,30 (m, 2H), 3,64—3,60 (m, 4H), 3,05—2,55 (m, 7H), 2,49—2,39 (m, 5H), 2,22—1,95 (m, 4H), 1,82—1,65 (m, 3H), 1,25—1,21 (m, 6H). MS (ES⁺): масса/заряд 817,25 [MН⁺].

[00801] Иллюстративный синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]окси]-1-

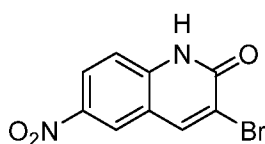
пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-
метилацетамида (иллюстративное соединение 303)

[00802] Стадия 1: стадия 1: синтез 6-нитро-1Н-хинолин-2-она, синтез 3-
бром-1-этил-6-нитрохинолин-2-она



[00803] В смесь 1Н-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 показывала 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-1Н-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]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) 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).

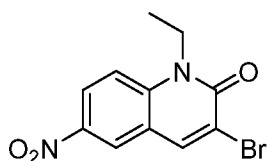
[00804] Стадия 2: синтез 3-бром-6-нитро-1Н-хинолин-2-она



[00805] В суспензию 6-нитро-1Н-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 показывала 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-1Н-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)

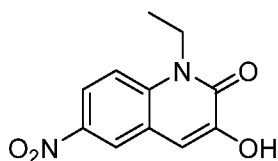
масса/заряд: 269,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,77 (brs, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,34 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H).

[00806] Стадия 3: синтез 3-бром-1-этил-6-нитро-хинолин-2-она



[00807] 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 показывала 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-нитро-хинолин-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]⁺. ¹H 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).

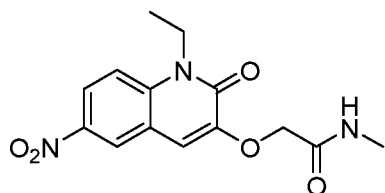
[00808] Стадия 4: синтез 1-этил-3-гидрокси-6-нитро-хинолин-2-она



[00809] В раствор 3-бром-1-этил-6-нитро-хинолин-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 M) и смесь фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали при пониженном

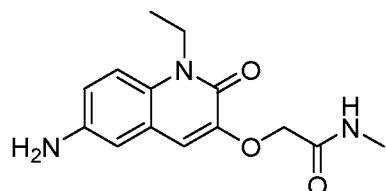
давлении с получением 1-этил-3-гидрокси-6-нитро-хинолин-2-она (2,20 г, 9,39 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (ESI) *масса/заряд*: 235,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[00810] Стадия 5: синтез 2-[(1-этил-6-нитро-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамида



[00811] В раствор 1-этил-3-гидрокси-6-нитро-хинолин-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]⁺. ¹H 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).

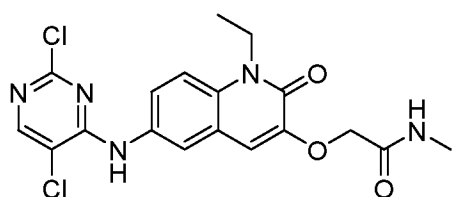
[00812] Стадия 6: 2-[(6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил)окси]-N-метилацетамид



[00813] 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 углеводе (0,15 г, чистота 10%). Смесь перемешивали в 1 атмосфере водорода при 25°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь

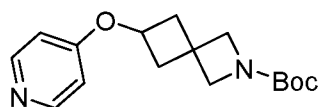
фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[6-амино-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (1,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 276,1 [M+1]⁺. ¹H 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).

[00814] Стадия 6: синтез 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



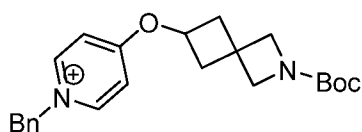
[00815] В смесь 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (1,00 г, 3,63 ммоль, 1,00 экв.) и диизопропилэтиламина (10,90 ммоль, 1,90 мл, 3,00 экв.) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (1,33 г, 7,26 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали 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]⁺. ¹H 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).

[00816] Стадия 7: синтез трет-бутил-6-(4-пиридилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



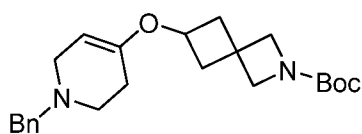
[00817] В раствор пиридин-4-ола (223 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.) и трифенилфосфина (800 мг, 3,05 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (616 мг, 3,05 ммоль, 0,6 мл, 1,30 экв.) при 25°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 0/1). Продукт — *трет*-бутил-6-(4-пиридилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (500 мг, 1,72 ммоль, выход 73%) — получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,69 (d, *J* = 1,6 Гц, 4,8 Гц, 2H), 4,64—4,61 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,76—2,71 (m, 2H), 2,38 -2,33 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). MS (ESI) *масса/заряд*: 291,2 [M+1]⁺.

[00818] Стадия 8: синтез 6-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)окси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



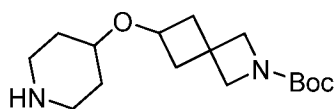
[00819] В раствор *трет*-бутил-6-(4-пиридилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,2 г, 14,46 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (50 мл) добавляли бензилбромид (2,72 г, 15,91 ммоль, 1,9 мл, 1,10 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Белый осадок образовывался, когда смесь охлаждали до 25°C. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали, промывали ацетонитрилом (50 мл), высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт — *трет*-бутил-6-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)окси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (5 г, неочищенное вещество) — получали в виде белого твердого вещества.

[00820] Стадия 9: синтез *трет*-бутил-6-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



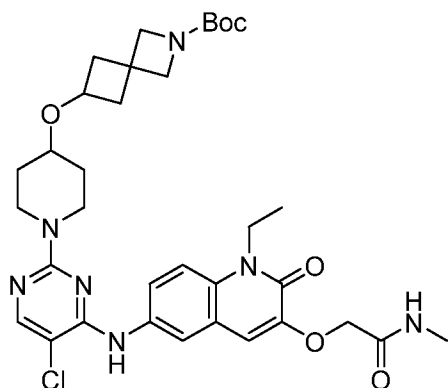
[00821] В раствор *трет*-бутил-6-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)окси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,50 г, 6,55 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли борогидрид натрия (1,49 г, 39,32 ммоль, 6,00 экв.) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (60 мл), промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 0/1) с получением *трет*-бутил-6-[(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7,16—7,40 (m, 5H), 4,44 (s, 1H), 4,20—4,30 (m, 1H), 3,75—3,88 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,83—2,91 (m, 2H), 2,52—2,60 (m, 4H), 2,00—2,13 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

[00822] Стадия 10: синтез *трет*-бутил-6-(4-пиперидилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



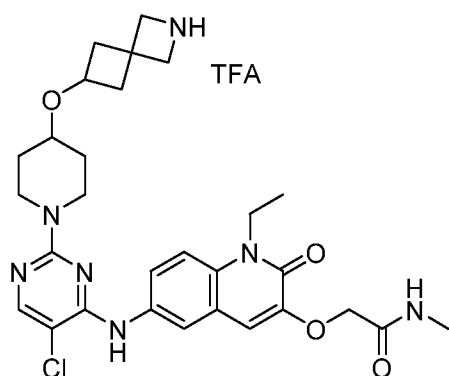
[00823] В раствор *трет*-бутил-6-[(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на углероде (500 мг, чистота 10%) в атмосфере водорода (баллон с водородом, 15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) показывала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-6-(4-пиперидилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (350 мг, 1,18 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 3,85—3,96 (m, 1H), 3,63—3,84 (m, 4H), 3,15—3,29 (m, 2H), 2,81—2,90 (m, 1H), 2,50—2,77 (m, 2H), 2,31—2,44 (m, 3H), 2,02—1,65 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,25—1,13 (m, 1H). MS (ESI) масса/заряд: 241,3 [M-56]⁺.

[00824] Стадия 11: синтез трет-бутил-6-[[1-[5-хлор-4-[[1-этил-3-[2-(метиламино)-2-оксо-этокси]-2-оксо-6-хинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



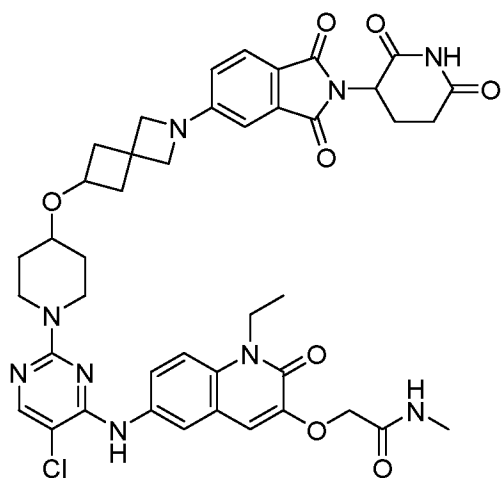
[00825] В раствор *tert*-бутил-6-(4-пиперидилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (392 мг, 3,04 ммоль, 3,00 экв.) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-*N*-метилацетамид (299 мг, 0,7 ммоль, 0,70 экв.) при 110°C и смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. LCMS показывала, что реакция была завершена. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 37% — 70%, 11 мин) с получением *tert*-бутил-6-[[1-[5-хлор-4-[[1-этил-3-[2-(метиламино)-2-оксо-этокси]-2-оксо-6-хинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (300 мг, 0,44 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 682,3 [M]⁺.

[00826] Стадия 11: синтез трифторацетата 2-[[6-[[2-[4-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-1-пиперидил]-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-*N*-метилацетамида



[00827] В раствор *трет*-бутил-6-[[1-[5-хлор-4-[[1-этил-3-[2-(метиламино)-2-оксо-этокси]-2-оксо-6-хинолил]амино]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 46,07 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[6-[[2-[4-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-1-пиперидил]-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (100 мг, 0,14 ммоль, выход 98%, трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 582,3 [M]⁺.

[00828] Стадия 12: синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]окси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида

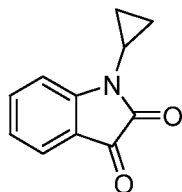


[00829] В раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (44 мг, 0,16 ммоль, 1,10 экв.) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли 2-[[6-[[2-

[4-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)-1-пиперидил]-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (100 мг, 1,00 экв., трифторуксусная кислота) и диизопропилэтиламин (93 мг, 0,72 ммоль, 5,00 экв.) при 100°C и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna C18, 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 30% — 60%, 10 мин) с получением 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]окси]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (77,4 мг, 0,09 ммоль, выход 62%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 838,3 [M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—8,02 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29—4,37 (m, 2H), 4,05—4,13 (m, 3H), 3,97—4,05 (m, 4H), 3,50—3,59 (m, 1H), 3,21—3,29 (m, 3H), 2,82—2,95 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,54—2,61 (m, 3H), 2,10—2,16 (m, 2H), 1,97—2,05 (m, 1H), 1,79—1,87 (m, 2H), 1,33—1,43 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00830] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[(3S)-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-циклопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 336)

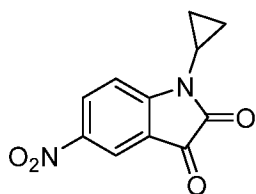
[00831] Стадия 1: синтез 1-циклопропилиндол-2,3-диона



[00832] В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали изатин (2,94 г, 19,982 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновую кислоту (3,43 г, 39,964 ммоль, 2,00 экв.), Na₂CO₃ (4,24 г, 39,964 ммоль, 2,00 экв.), Cu(OAc)₂ (3,63 г, 19,982 ммоль, 1,00 экв.), DCE (60,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при

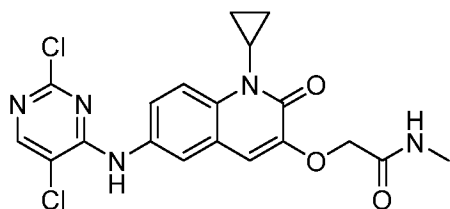
70°C. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1) с получением 1-циклопропилиндол-2,3-диона (2,75 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

[00833] Стадия 2: синтез 1-циклопропил-5-нитроиндол-2,3-диона



[00834] В 250-мл круглодонную колбу помещали 1-циклопропилиндол-2,3-дион (2,70 г, 14,423 ммоль, 1,00 экв.), H_2SO_4 (40,00 мл), оксинитрит калия (2,19 г, 21,661 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C на водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл солевого раствора (водн.). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,65 г (109%) 1-циклопропил-5-нитроиндол-2,3-диона в виде желтого твердого вещества.

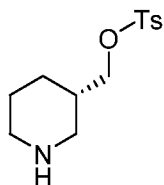
[00835] Стадии 3—7: синтез 2-([1-циклопропил-6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00836] Указанное в заголовке соединение получали из 1-циклопропил-5-нитроиндол-2,3-диона с применением стадий 2—6 в примере 263 с получением в результате 420 мг (97%) 2-([1-циклопропил-6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-2-

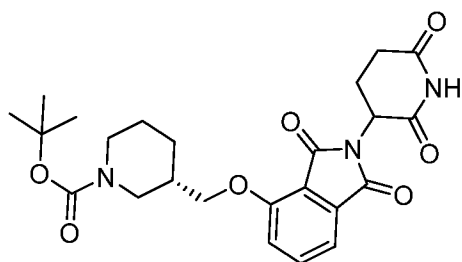
оксохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 434,05 [MH⁺].

[00837] Стадия 8: синтез трет-бутил-(3S)-3-[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[00838] Раствор трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) обрабатывали с помощью TsCl (6,6 г, 34,5 ммоль, 1,5 экв.), Et₃N (7,00 г, 69 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (0,3 г, 2,3 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления водн. раствора NH₄Cl, экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием с применением от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире. Это обеспечивало 6,8 г (84%) трет-бутил-(3S)-3-[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 270,15 [MH⁺].

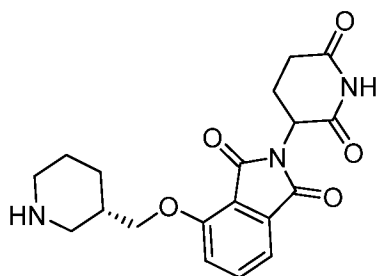
[00839] Стадия 9: синтез трет-бутил-(3S)-3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00840] В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-(3S)-3-[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат (6,8 г, 18 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-дион (6,0 г, 21,6 ммоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (3,8 г, 27 ммоль, 1,5 экв.), DMF (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70°. Реакционный раствор выливали в смесь

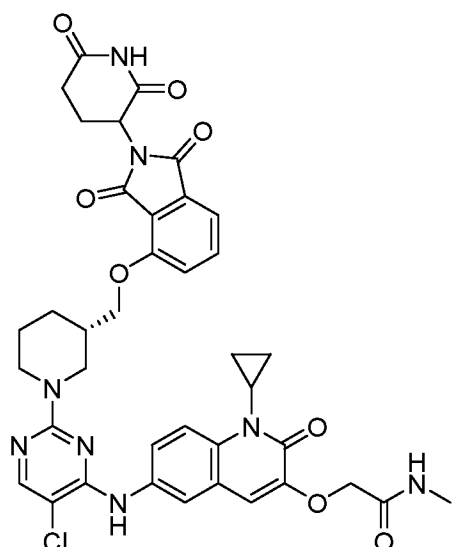
вода/лед, при этом осаждался продукт. Это обеспечивало получение 6,6 г (76%) трет-бутил-(3S)-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтых твердых веществ. MS (ES⁺): масса/заряд 472,25 [MH⁺].

[00841] Стадия 10: синтез гидрохлорида 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[(3S)-пиперидин-3-илметокси]изоиндол-1,3-диона



[00842] трет-Бутил-N-[(2S)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-2-метилпропил]карбамат (1,0 г) поглощали в 1,4-диоксане (10 мл) и обрабатывали с помощью 5 мл 4 М HCl в 1,4-диоксане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 900 мг 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[(3S)-пиперидин-3-илметокси]изоиндол-1,3-дион-HCl в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 372,05 [MH⁺].

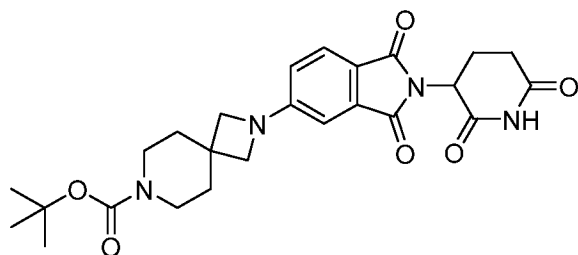
[00843] Стадия 11: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[(3S)-3-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-циклопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[00844] В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-([1-циклопропил-6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (87,00 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (3,0 мл), DIEA (1 мл), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[(3S)-пиперидин-3-илметокси]изоиндол-1,3-дион (133,92 мг, 0,361 ммоль, 1,80 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100° на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 0/100 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 60/40 за 30 мин, с получением 53,8 мг (39%) 2-[[6-([5-хлор-2-[(3S)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-циклопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88—7,81 (m, 2H), 7,78—7,72 (m, 3H), 7,47—7,44 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,07—5,01 (m, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,32 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,21—4,14 (m, 1H), 4,11—4,03 (m, 1H), 2,97—2,94 (m, 4H), 2,66 (d, $J = 4,2$ Гц, 4H), 1,97—1,96 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,74 (s, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 769,10 [MH^+].

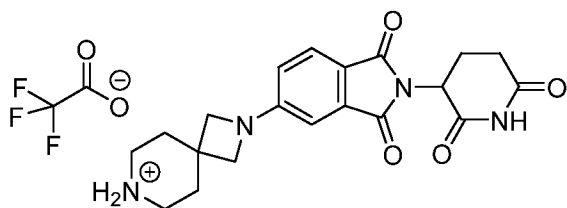
[00845] Иллюстративный синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 372)

[00846] Стадия 1: синтез трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



[00847] В раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (1 г, 3,62 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (1,40 г, 10,86 ммоль, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,05 г, 3,98 ммоль, 1,1 экв., HCl). Раствор нагревали до 120°C в течение 1 ч. TLC (дихлорметан:метанол = 20:1) показывала завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в порошок в смеси этилацетат:нефтяное масло (40 мл, об./об = 1:1) с получением продукта в виде желто-зеленого твердого вещества. трет-Бутил-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,4 г, 2,90 ммоль, выход 80%) получали в виде желто-зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР: EW4821-1059-P1A (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 2,2, 8,4 Гц, 1H), 4,94 (dd, J = 5,4, 12,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,52—3,33 (m, 4H), 2,98—2,63 (m, 3H), 2,16—2,09 (m, 1H), 1,86—1,77 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

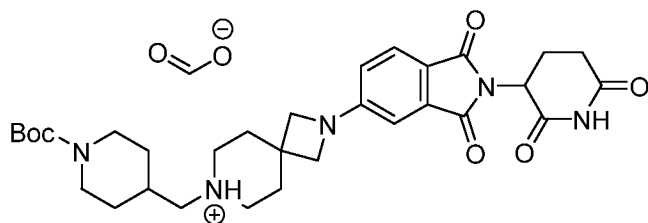
[00848] Стадия 2: синтез 5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона



[00849] В раствор трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,828 ммоль,

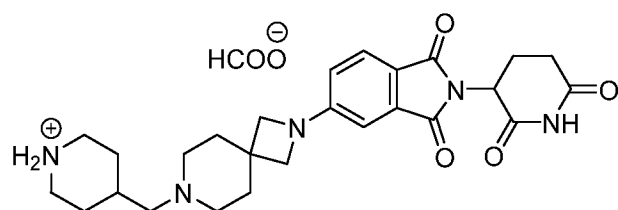
1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 16,29 экв.), раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. LCMS показывала завершение реакции. Растворитель удаляли в вакууме с получением продукта, который применяли на следующей стадии без очистки. 5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (400 мг, 0,805 ммоль, выход 97%, TFA-соль) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 383,3 [M+1]⁺.

[00850] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата



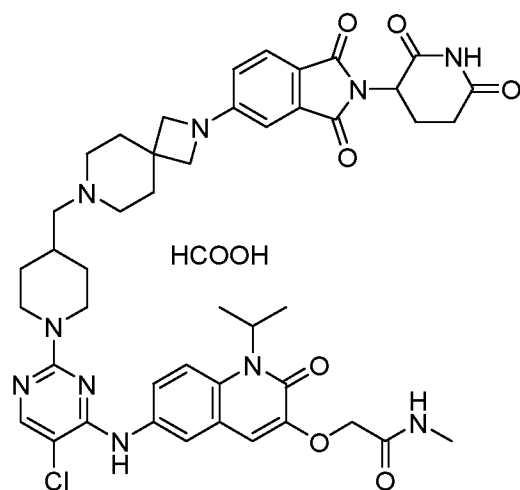
[00851] К 5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диону (200 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв., трифторуксусная соль) в дихлорметане (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (104 мг, 0,81 ммоль, 0,14 мл, 2,00 экв.) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (86 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем в смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (213 мг, 1,01 ммоль, 2,50 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 11,5 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) — ACN]; B%: 16% — 46%, 10 мин) с получением трет-бутил-4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,32 ммоль, выход 79%, формиатная соль) в виде зеленого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 580,2 [M+1]⁺.

[00852] Стадия 4: синтез 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[7-(4-пиперидилметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]изоиндолин-1,3-диона



[00853] В раствор трет-бутил-4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв., формиат) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1,00 мл, 42,25 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; B%: 0% — 22%, 12 мин) с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[7-(4-пиперидилметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]изоиндолин-1,3-диона (150 мг, 0,29 ммоль, выход 89%, формиат) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,64—8,40 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,32—3,26 (m, 5H), 2,92—2,83 (m, 4H), 2,63—2,52 (m, 4H), 2,05—1,77 (m, 8H), 1,36—1,26 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 480,3 [M+1]⁺.

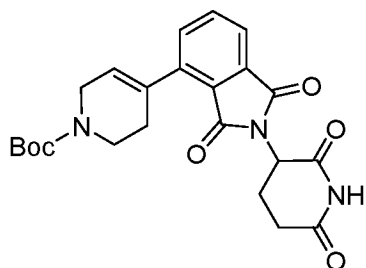
[00854] Стадия 5: 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид



[00855] В раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[7-(4-пиперидилметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв., формиат) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (98,36 мг, 0,76 ммоль, 0,13 мл, 4,00 экв.) и 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (83 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) при 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 18% — 38%, 10 мин) с получением 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (43,7 мг, 0,05 ммоль, выход 24%, чистота 96%, формиат) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 2H), 7,76—7,67 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (br d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,75 (s, 4H), 2,91—2,79 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,66—2,52 (m, 3H), 2,40—2,22 (m, 4H), 2,12 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,85—1,70 (m, 7H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,12—0,96 (m, 2H). MS (ESI) *масса/заряд*: 879,3 [M+1]⁺.

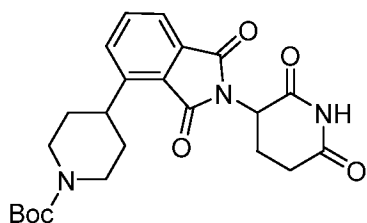
[00856] Иллюстративный синтез 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 386)

[00857] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



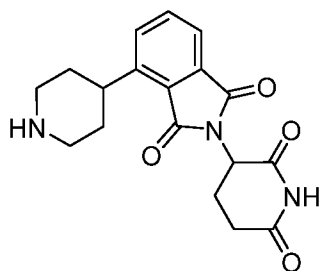
[00858] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (2,00 г, 5,93 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1834,37 мг, 5,93 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (1639,79 мг, 11,86 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (434,08 мг, 0,59 ммоль, 0,1 экв.), диоксан (20 мл, 226,97 ммоль, 39,79 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью водяной бани. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную смесь промывали солевым раствором. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем смесью этилацетат/гексан (1:1). Это обеспечивало получение 2,3 г (88%) трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 440 [MН⁺].

[00859] Стадия 2: синтез трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата



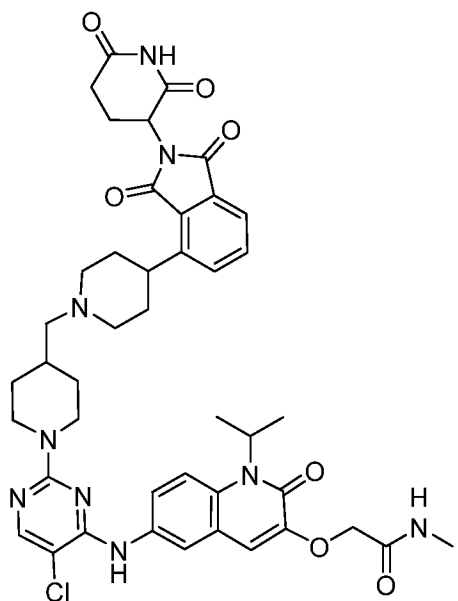
[00860] В раствор трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2,10 г, 4,77 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли Pd/C (1,50 г, 14,09 ммоль, 2,95 экв.) в атмосфере азота в 250-мл круглодонной колбе. Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,9 г, 90,1%) в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 442 [MН⁺].

[00861] Стадия 3: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона



[00862] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400,00 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (19,96 мг, 0,22 ммоль, 0,25 экв.), хлороводород (9,91 мг, 0,27 ммоль, 0,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 300 мг (97,00%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 342 [MН⁺].

[00863] Стадия 4: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида

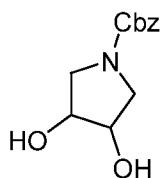


[00864] В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-дион (100,00 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), 2-[[6-[[5-хлор-2-(4-формилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (150,28 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), DCE (10 мл), HOAc (1,76 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), после перемешивания реакционного раствора при к. т. в течение 3 ч добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (124,17 мг, 0,58 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 56,2 мг (22,84%) 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85—7,70 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,16—5,10 (m, 2H), 4,54—4,48 (m, 4H), 2,98—2,81 (m, 5H), 2,73—2,63 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,18—2,10 (m, 2H), 2,06—1,93 (m, 3H), 1,77—1,66 (m, 6H), 1,57 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,23 (s, 2H), 1,07—1,02 (m, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 838,30 [MH^+].

[00865] Иллюстративный синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 371)

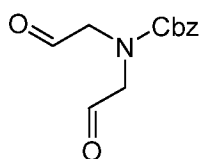
[00866] Стадия 1: синтез бензил-3,4-дигидропирролидин-1-карбоксилата



[00867] В раствор бензил-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (5,00 г, 24,60 ммоль, 1,00 экв.) в третичном бутаноле (60 мл) и воде (50 мл) добавляли гексацианоферрат(3-) трикалия (20,25 г, 61,50 ммоль, 16,88 мл, 2,50 экв.), карбонат калия (8,50 г, 61,50 ммоль, 2,50 экв.), метансульфонамид (2,34 г, 24,60 ммоль,

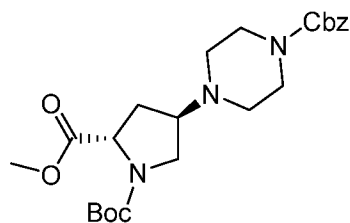
1,00 экв.) и осмат калия (91 мг, 0,25 ммоль, 0,01 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Тонкослойная хроматография (дихлорметан:метанол = 20:1) показывала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным сульфитом натрия (60 мл). Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60 мл x 2), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Масло растирали в порошок с 60 мл смеси петролейный эфир:этилацетат 5:1 и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением бензил-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 21,07 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7,41—7,27 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 4,11—3,91 (m, 2H), 3,50—3,39 (m, 2H), 3,26—3,11 (m, 2H).

[00868] Стадия 2: синтез бензил-N,N-бис(2-оксоэтил)карбамата



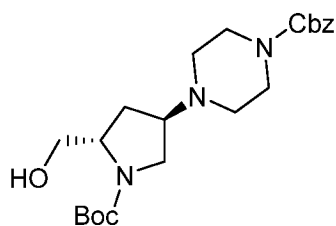
[00869] В раствор бензил-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, 10,54 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли раствор периодата натрия (3,38 г, 15,81 ммоль, 875,85 мкл, 1,50 экв.) в воде (4 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным сульфитом натрия (80 мл). Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-N,N-бис(2-оксоэтил)карбамата (2,20 г, 9,35 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

[00870] Стадия 3: синтез 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата



[00871] В раствор 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-аминопирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,80 г, 7,37 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли бензил-N,N-бис(2-оксоэтил)карбамат (2,08 г, 8,84 ммоль, 1,20 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли боран-2-метилпиридин (3,13 г, 29,27 ммоль, 3,97 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили водой (150 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде (2,40 г, выход 73%) бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆ δ: 7,43—7,27 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,31—4,20 (m, 1H), 3,69—3,58 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,14—3,00 (m, 1H), 2,96—2,81 (m, 1H), 2,44—2,36 (m, 2H), 2,35—2,27 (m, 2H), 2,16—2,03 (m, 2H), 1,44—1,28 (m, 9H).

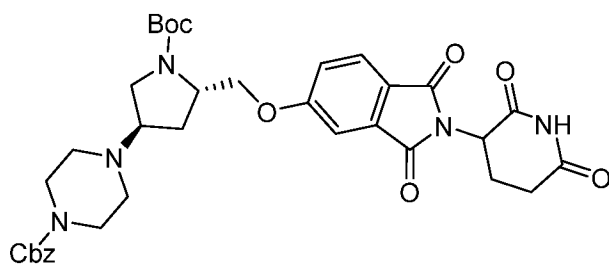
[00872] Стадия 4: синтез бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата



[00873] В раствор 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,20 г, 4,92 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли борогидрид лития (535 мг, 24,58 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (30 мл),

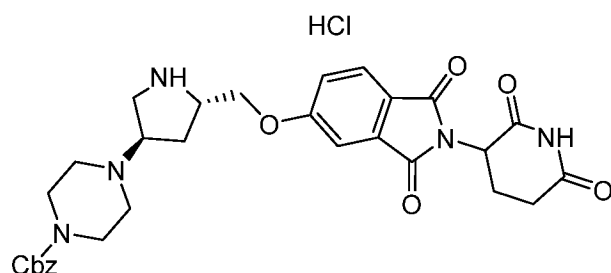
солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1) с получением бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,77 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,51—7,13 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,82—4,67 (m, 1H), 3,82—3,66 (m, 1H), 3,46—3,36 (m, 5H), 3,32—3,20 (m, 2H), 3,05—2,99 (m, 1H), 2,98—2,85 (m, 1H), 2,44—2,35 (m, 2H), 2,34—2,24 (m, 2H), 2,16—2,01 (m, 1H), 1,79—1,61 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). MS (ESI) масса/заряд: 420,2 $[\text{M}+1]^+$.

[00874] Стадия 5: синтез бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата



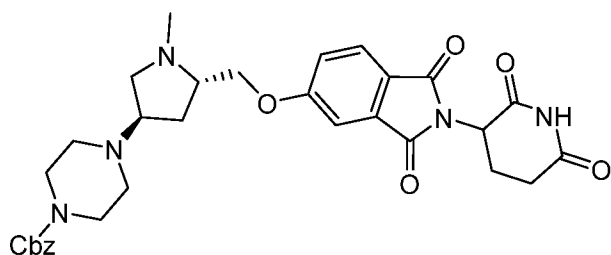
[00875] В раствор бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,58 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидрокси-изоиндолин-1,3-дион (981 мг, 3,58 ммоль, 1,00 экв.) и трифенилфосфин (1,41 г, 5,36 ммоль, 1,50 экв.) при 20°C в атмосфере азота. Затем в смесь по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,08 г, 5,36 ммоль, 1,04 мл, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex luna C18, 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 20% — 45%, 20 мин) с получением бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 676,4 $[\text{M}+1]^+$.

[00876] Стадия 6: синтез бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата



[00877] В раствор бензил-4-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (770 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (16 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 6,00 мл, 21,06 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, неочищенное вещество, хлористоводородная соль) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 576,4 [M+1]⁺.

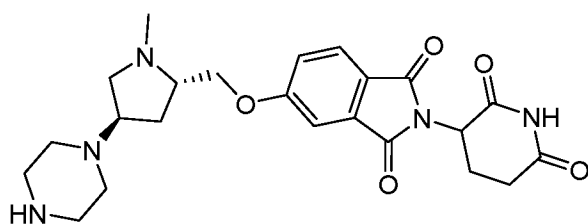
[00878] Стадия 7: синтез бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата



[00879] В раствор бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв., трифторуксусная соль) в диметилформамиде (4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (105 мг, 0,81 ммоль, 0,14 мл, 2,00 экв.) и формальдегид (329 мг, 4,06 ммоль, 0,30 мл, 10,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем в смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (215 мг,

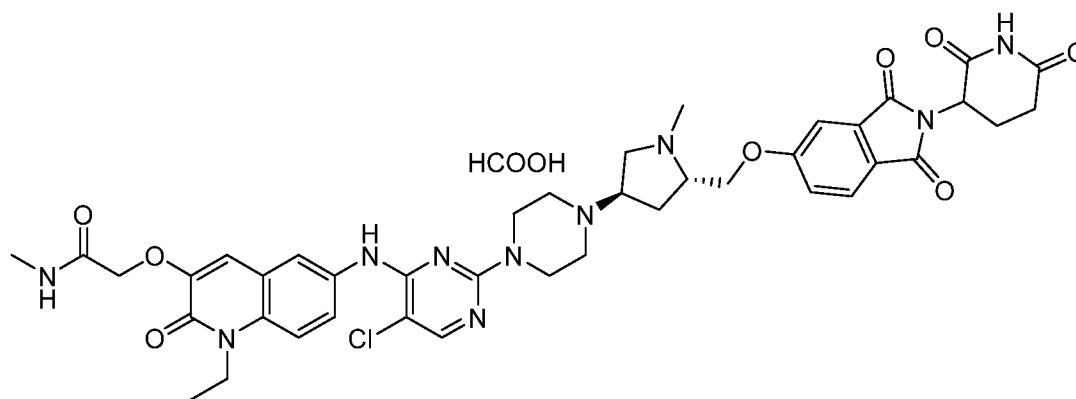
1,02 ммоль, 2,50 экв.), а затем перемешивали в течение 0,5 ч при 20°C. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Органические слои промывали водой (40 мл), солевым раствором (2 x 40 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 0,37 ммоль, выход 92%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 590,3 [M+1]⁺.

[00880] Стадия 8: синтез 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-пиперазин-1-ил-пирролидин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона



[00881] В раствор бензил-4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) в трифторэтанол (15 мл) добавляли палладий на углеводе (100 мг, чистота 10%) в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. LCMS показывала, что реакция была завершена. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-пиперазин-1-ил-пирролидин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона (160 мг, 0,35 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI) *масса/заряд*: 456,4 [M+1]⁺.

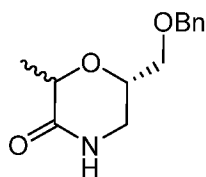
[00882] Стадия 9: синтез формиатной соли 2-[[[6-[[5-хлор-2-[4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00883] В раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-пиперазин-1-ил-пирролидин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диола (150 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (128 мг, 0,99 ммоль, 0,17 мл, 3,00 экв.) и 2-[[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамид (139 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.) при 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. LCMS показывала, что реакция была завершена. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 13% — 33%, 10 мин) с получением 2-[[[6-[[5-хлор-2-[4-[(3R,5S)-5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-этил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (52,1 мг, выход 17%, чистота 93%, формиат) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,86—7,70 (m, 2H), 7,57—7,50 (m, 1H), 7,46—7,32 (m, 1H), 7,19—7,10 (m, 2H), 5,23—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37—4,28 (m, 2H), 4,18—4,03 (m, 1H), 3,63—3,62 (m, 2H), 3,36—3,32 (m, 1H), 3,16—3,04 (m, 2H), 3,04—2,81 (m, 2H), 2,80—2,71 (m, 2H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,64—2,54 (m, 2H), 2,43—2,29 (m, 5H), 2,26 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,22—2,16 (m, 1H), 2,12—1,96 (m, 2H), 1,95—1,84 (m, 1H), 1,78—1,68 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). MS (ESI) *масса/заряд*: 841,3 $[M+1]^+$.

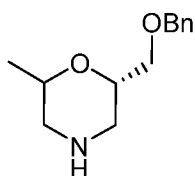
[00884] Иллюстративный синтез 2-[[[6-[[5-хлор-2-[(2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метил-морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 383)

[00889] Стадия 3: синтез (2R,6S)-6-(бензилоксиметил)-2-метил-морфолин-3-она



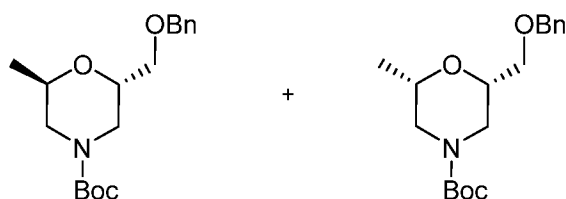
[00890] Смесь (2R)-N-[(2S)-3-бензилокси-2-гидрокси-пропил]-2-хлорпропанамида (2,50 г, 9,20 ммоль) и гидрида натрия (736 мг, 18,40 ммоль, чистота 60%) в тетрагидрофуране (200 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при к. т. в течение дополнительного часа, затем гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 50:1~20:1) с получением (2R,6S)-6-(бензилоксиметил)-2-метил-морфолин-3-она (1,54 г, выход 71%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,29—7,42 (m, 5 H), 6,40—6,61 (m, 1 H), 4,54—4,64 (m, 2 H), 3,94—4,49 (m, 1 H), 3,94—4,19 (m, 1 H), 3,61—3,69 (m, 1 H), 3,48—3,59 (m, 1 H), 3,31—3,46 (m, 2 H), 1,47—1,55 (m, 3 H). MS (ESI) масса/заряд: 236,1 [M+1]⁺.

[00891] Стадия 4: синтез (2S)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолина



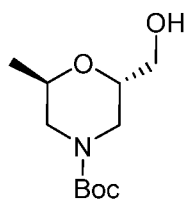
[00892] В раствор (2R,6S)-6-(бензилоксиметил)-2-метил-морфолин-3-она (1,54 г, 6,55 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли алюмогидрид лития (497 мг, 13,09 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч, затем гасили с помощью 5% раствора NaOH до прекращения образования пузырьков. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолина (1,33 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 222,1 [M+1]⁺.

[00893] Стадия 5: синтез трет-бутил-(2S,6R)-2-(бензилоксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата и трет-бутил-(2S,6S)-2-(бензилоксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата



[00894] В раствор (2S)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолина (1,33 г, 6,01 ммоль) и триэтиламина (1,82 г, 18,03 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,62 г, 12,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. LCMS показывала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 * 40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% FA) — ACN]; В%: 57% — 77%, 11 мин) с получением трет-бутил-(2S,6R)-2-(бензилоксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата (700 мг, выход 36%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7,21—7,43 (m, 5 H), 4,50 (s, 2 H), 3,73—3,97 (m, 2 H), 3,36—3,56 (m, 4 H), 2,76—3,12 (m, 1 H), 1,41—1,56 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Гц, 3 H), MS (ESI) масса/заряд: 222,2 [M-100+1]⁺ и трет-бутил-(2S,6S)-2-(бензилоксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата (410 мг, выход 21%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7,43—7,24 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,95—3,71 (m, 2H), 3,62—3,52 (m, 1H), 3,51—3,38 (m, 3H), 2,66—2,53 (m, 1H), 2,50—2,35 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H) в виде грязно-белых масел.

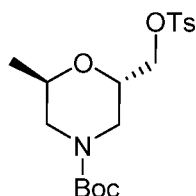
[00895] Стадия 6: синтез трет-бутил-(2S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата



[00896] В раствор трет-бутил-(2S,6R)-2-(бензилоксиметил)-6-метил-морфолин-4-карбоксилата (600 мг, 1,87 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном угле (60 мг,

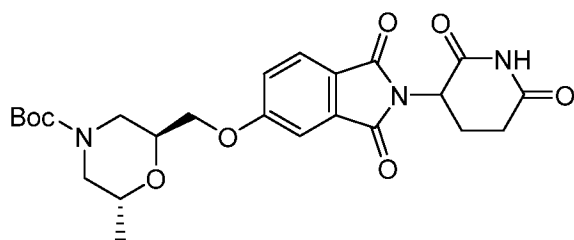
чистота 10%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч при 1 атм. водорода. Смесь фильтровали с получением трет-бутил-(2S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата (470 мг, неочищенный) в виде грязно-белого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI) *масса/заряд*: 132,1 [M-100+1]⁺.

[00897] Стадия 7: синтез трет-бутил-(2R,6S)-2-метил-6-(п-толилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата



[00898] В раствор трет-бутил-(2S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата (470 мг, 2,03 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (617 мг, 6,10 ммоль), 4-диметиламинопиридин (25 мг, 0,20 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (388 мг, 2,03 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем гасили водой (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1~10:1~5:1) с получением трет-бутил-(2R,6S)-2-метил-6-(п-толилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (550 мг, выход 70%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 286,0 [M-100+1]⁺.

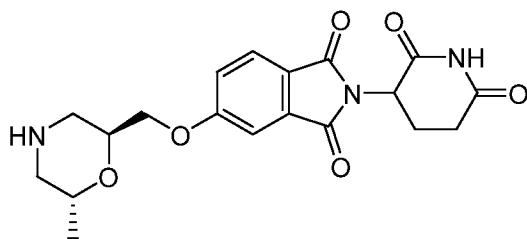
[00899] Стадия 8: синтез (2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метилморфолин-4-карбоксилата



[00900] В раствор трет-бутил-(2R,6S)-2-метил-6-(п-толилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (156 мг, 0,57 ммоль) в *N,N*-

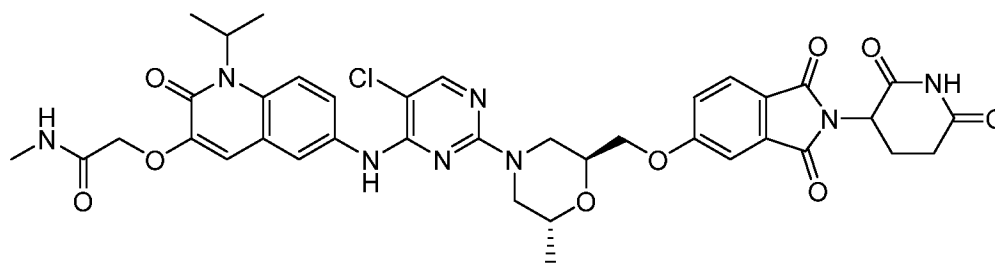
диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (215 мг, 1,56 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 36% — 66%, 10 мин) с получением трет-бутил-(2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метил-морфолин-4-карбоксилата (20 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 510,1 [M+23]⁺.

[00901] Стадия 9: синтез 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[[(2S,6R)-6-метилморфолин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона



[00902] В раствор трет-бутил-(2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метил-морфолин-4-карбоксилата (20 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 минут, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[[(2S,6R)-6-метилморфолин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона (17 ммоль, выход 98%, хлористоводородная соль) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI) *масса/заряд*: 388,3 [M+1]⁺.

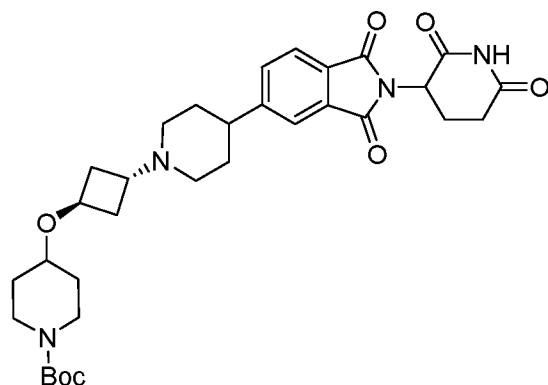
[00903] Стадия 10: синтез 2-[[[6-[[5-хлор-2-[(2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метил-морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида



[00904] В раствор 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (21 мг, 0,05 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[[2-(2S,6R)-6-метилморфолин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона (17 мг, 0,04 ммоль, хлористоводородная соль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (26 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. LCMS показывала завершение реакции. Смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) — ACN]; В%: 36% — 60%, 8 мин) с получением 2-[[6-[[5-хлор-2-[(2S,6R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]-6-метил-морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксо-3-хинолил]окси]-N-метилацетамида (14 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11,12 (s, 1H), 9,16—8,85 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99—7,83 (m, 2H), 7,80—7,57 (m, 3H), 7,38 (br d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,30—7,11 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (br dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,37—4,17 (m, 3H), 4,11—3,86 (m, 3H), 3,82—3,58 (m, 2H), 3,24—3,16 (m, 1H), 2,95—2,82 (m, 1H), 2,66 (br d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,58 (br s, 1H), 2,13—1,97 (m, 1H), 1,55 (br d, *J* = 6,4 Гц, 6H), 1,14 (br d, *J* = 6,0 Гц, 3H). MS (ESI) масса/заряд: 787,3 [M+1]⁺.

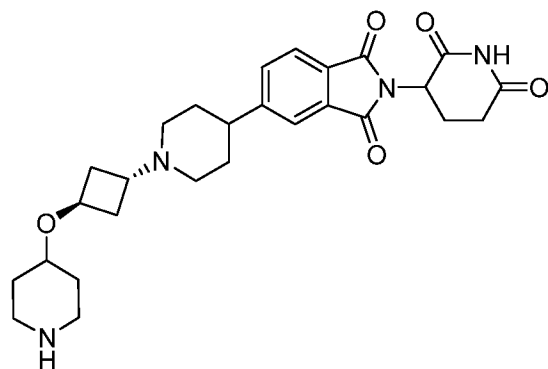
[00905] Иллюстративный синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 403)

[00906] Стадия 1: 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



[00907] В 20-мл герметичную пробирку, 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 (WO2018102725, 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 флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода = 10 с повышением до смеси ацетонитрил/вода = 70 за 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 [MН⁺].

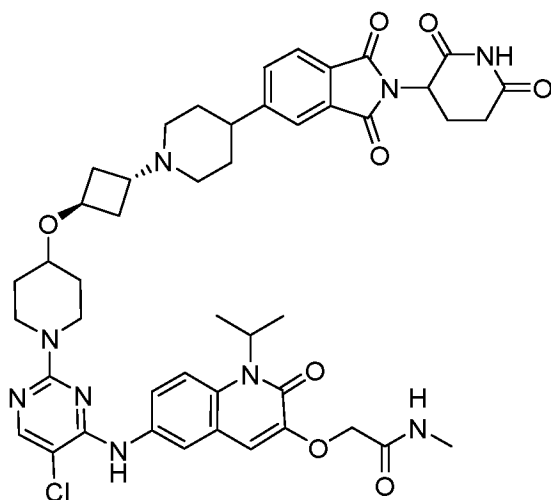
[00908] Стадия 2: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[(1r,3r)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диола



[00909] В 25-мл круглодонную колбу 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-[(1*r*,3*r*)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона в виде желтого масла. LC-MS (ES⁺): масса/заряд 495,30 [MН⁺].

[00910] Стадия 3: синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1*r*,3*r*)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-*N*-метилацетамида

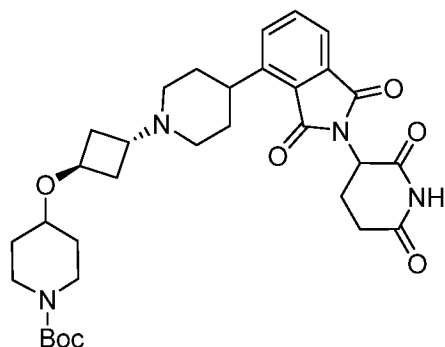


[00911] В перемешиваемый раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[(1*r*,3*r*)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-*N*-метилацетамида (31,0 мг, 0,1 ммоль, 0,7 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли DIEA (79 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиент от 0% до 55% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. Обеспечивали получение 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1*r*,3*r*)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-*N*-метилацетамида (21 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,04—7,99 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,83—7,78 (m, 2H), 7,76—7,69 (m, 2H),

7,03 (s, 1H), 5,50—5,20 (m, 1H), 5,19—5,12 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25—4,01 (m, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,25—3,10 (m, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,89—2,80 (m, 1H), 2,79—2,69 (m, 3H), 2,60—2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,10—1,99 (m, 3H), 1,92—1,78 (m, 6H), 1,76—1,69 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,48—1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 1H). LC-MS (ES⁺): масса/заряд 894,25 [MН⁺].

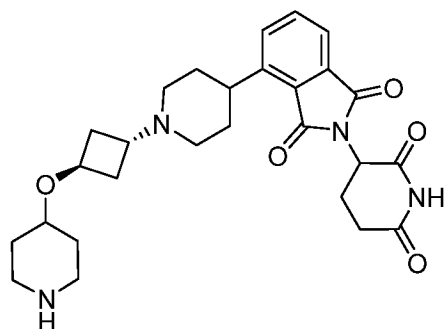
[00912] Иллюстративный синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 409)

[00913] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата



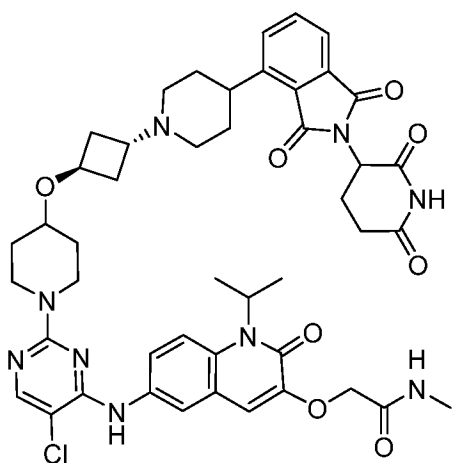
[00914] В 20-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-дион (300 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-[(1S,3S)-3-[(4-нитробензолсульфонил)окси]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (WO2018102725, 401 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.), DMF (10 мл), DIEA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 65°. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 60 за 30 мин; детектор: 220 нм. Это обеспечивало получение 100 мг (19,13%) трет-бутил-4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 595,3, [MН⁺].

[00915] Стадия 2: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[1-[(1R,3R)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона



[00916] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), трифторацетальдегид (0,5 мл), DCM (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 83 мг (99%) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[1-[(1R,3R)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 495,25 [MН⁺].

[00917] Стадия 3.6. Синтез 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида

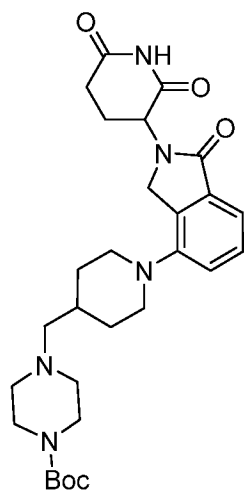


[00918] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[1-[(1R,3R)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-дион (83 мг, 1,5 экв.), 2-([6-[(2,5-

дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)ацетамид (48 мг, 1,0 экв.), DIEA (0,5 мл), DMSO (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 60 за 30 мин; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 50 мг (49%) 2-([6-[(5-хлор-2-[4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил]циклобутокси]пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ10.15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,68—8,03 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,11—5,18 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,01—4,35 (m, 3H), 2,49—3,13 (m, 10H), 2,26—2,27 (m, 3H), 1,78—2,49 (m, 6H), 1,55—1,78 (m, 8H), 1,45—1,48 (m, 6H), 1,27—1,47 (m, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 894,25 [MH⁺].

[00919] Иллюстративный синтез 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 423)

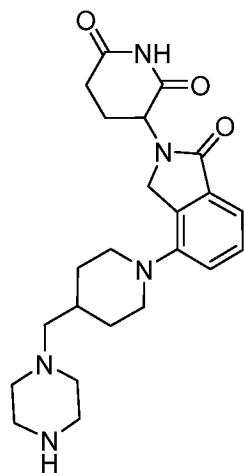
[00920] Стадия 1: синтез трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата



[00921] В 20-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-4-

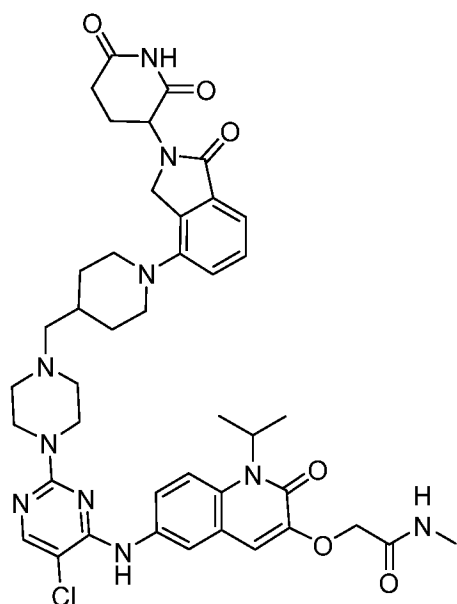
(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (407 мг, 1,2 экв.), 3-(7-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (386 мг, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (782 мг, 2,0 экв.), Pd-PEPSI-IPentCl-2-метилпиридин (о-пиколин (50 мг, 0,05 экв.), DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C₁₈, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Продукт получали и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 215 мг (34,24%) трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

[00922] Стадия 2: синтез 3-[1-оксо-4-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



[00923] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилат (215,00 мг), DCM (5,00 мл), трифторацетальдегид (1,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 240 мг 3-[1-оксо-4-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона в виде желтого масла.

[00924] Стадия 3: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида

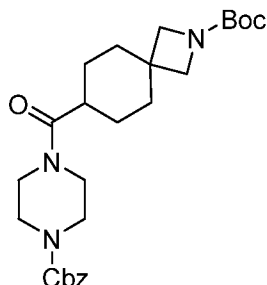


[00925] В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-[1-оксо-4-[4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (170,00 мг, 2,0 экв.), 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (87,00 мг, 1,0 экв.), DMSO (3 мл), DIEA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Это обеспечивало получение 69 мг 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-[[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-4-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. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,44—7,41 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,15—5,11 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,39—3,33 (m, 2H), 2,98—2,83 (m, 1H), 2,79—2,72 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 9,0 Гц, 4H), 2,69—2,63 (m, 1H), 2,47 (s, 4H), 2,08—1,99 (m, 1H), 1,88—1,83 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,38—1,16 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): масса/заряд 825,30 [MН⁺].

[00926] Иллюстративный синтез 2-[[6-[(5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-

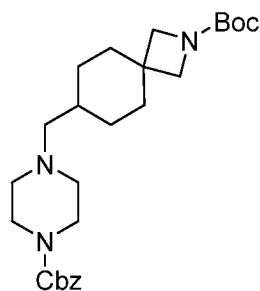
ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 451)

[00927] Стадия 1: синтез трет-бутил-7-[4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



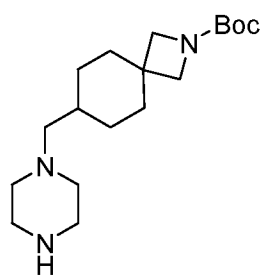
[00928] В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоновую кислоту (270 мг, 1,002 ммоль, 1,00 экв.), DMF (5 мл), DIEA (0,5 мл), бензилпиперазин-1-карбоксилат (220,81 мг, 1,000 ммоль, 1,00 экв.), ТЗР (1594,80 мл, 5,010 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию смесь гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 40 мл), промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C₁₈, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 мМ NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Продукт получали и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 244 мг (52%) трет-бутил-7-[4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

[00929] Стадия 2: синтез трет-бутил-7-([4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00930] В 20-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали $Zn(OAc)_2$ (1099 мг, 5,988 ммоль, 4,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл), триэтоксисилан (984 мг, 5,988 ммоль, 4,00 экв.), трет-бутил-7-[4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (706 мг, 1,497 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл 1 М MeOH. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 660 мг (96,34%) трет-бутил-7-([4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

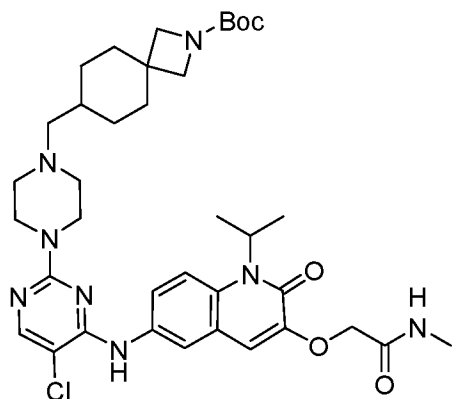
[00931] Стадия 3: синтез трет-бутил-7-(пиперазин-1-илметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00932] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-7-([4-[(бензилокси)карбонил]пиперазин-1-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (660 мг, 1,442 ммоль, 1,00 экв.), изопропиловый спирт (10,00 мл), $Pd(OH)_2/C$ (300 мг), затем в атмосфере азота колбу подвергали вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при 35°C в течение 4 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 620 мг

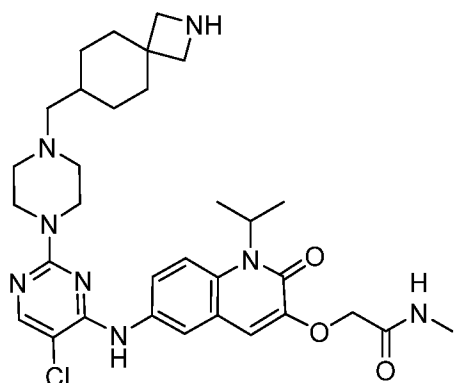
трет-бутил-7-(пиперазин-1-илметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде желтого масла.

[00933] Стадия 4: синтез трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



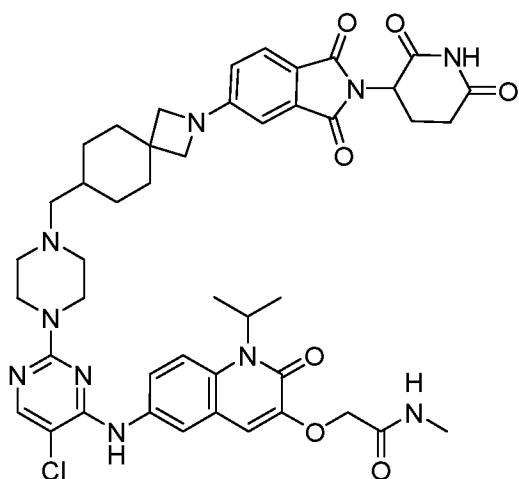
[00934] В 20-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-7-(пиперазин-1-илметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (600 мг, 1,855 ммоль, 1,00 экв.), 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид (647 мг, 1,484 ммоль, 0,80 экв.), DMSO (5 мл), DIEA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C₁₈, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Продукт получали и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 820 мг (61%) трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

[00935] Стадия 5: синтез 2-([6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида



[00936] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (360 мг, 0,498 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 400 мг (неочищенное вещество) 2-[[6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого масла.

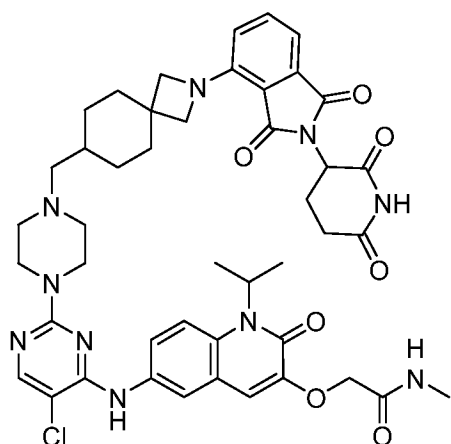
[00937] Стадия 6: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[00938] В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[[6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-

изопропил-2-оксохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид (155 мг, 0,249 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (68,81 мг, 0,249 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), DIEA (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-HPLC с использованием следующих условий: колонка: C₁₈, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Продукт получали и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 67,4 мг (31%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 31,8, 3H), 7,71—7,62 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,65—6,62 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,74—3,65 (m, 8H), 2,89—2,85 (m, 1H), 2,69 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,12—1,88 (m, 5H), 1,72 (s, 2H), 1,59—1,40 (m, 10H), 1,05—0,88 (m, 2H). MS (ES⁺): *масса/заряд* 879,25 [MH⁺].

[00939] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 452)



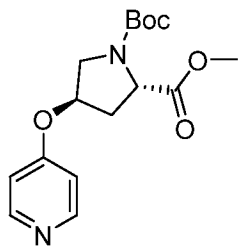
[00940] В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[[6-([2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (155 мг, 0,249 ммоль,

1,00 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-дион (68,81 мг, 0,249 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), DIEA (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C₁₈, силикагель; подвижная фаза: ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 0/100 с повышением до смеси ACN/вода (5 mM NH₄HCO₃) = 60/40 за 30 мин. Продукт получали и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 66 мг (30%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества.

[00941] ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 25,2,3H), 7,74—7,67 (m, 2H), 7,57—7,51 (m, 1H), 7,10—7,04 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90—3,84 (m, 4H), 3,74—3,65 (m, 8H), 3,64 (s, 4H), 2,90—2,82 (m, 1H), 2,69—2,51 (m, 5H), 2,36 (s, 4H), 2,12—1,70 (m, 7H), 1,70—1,43 (m, 9H), 0,97—0,90 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): *масса/заряд* 879,30 [MH⁺],

[00942] Иллюстративный синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[[3R,5S)-5-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 463)

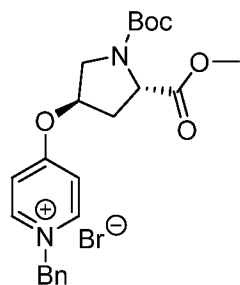
[00943] Стадия 1: синтез 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(пиридин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата



[00944] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (20 г, 81,5 ммоль), толуол (120 мл), 4-гидрокси-пиридин (9,31 г, 97,9 ммоль), PPh₃ (32,08 г, 122,3 ммоль), DIAD (24,73 г,

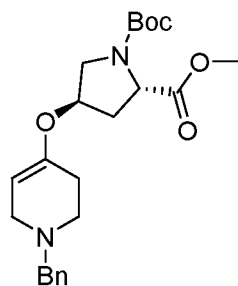
122,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3 x 150 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 200 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 17 г (65%) 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(пиридин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде белого масла. MS (ES+): масса/заряд 323,1 [MH+].

[00945] Стадия 2: синтез 1-бензил-4-[[[(3R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-1-ия



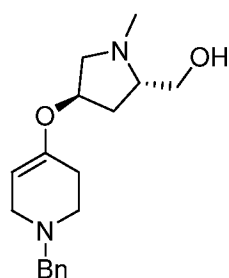
[00946] В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(пиридин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (15,00 г, 46,5 ммоль), DCM (200 мл) и бензилбромид (9,55 г, 55,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 x 150 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали с помощью 200 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 10,2 г (53%) 1-бензил-4-[[[(3R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-1-ия в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES+): масса/заряд 413,2 [MH].

[00947] Стадия 3: синтез 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата



[00948] Борогидрид натрия (0,98 г, 26,6 ммоль) добавляли в раствор 1-бензил-4-[[[(3R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-1-ия (10 г, 24,2 ммоль) в MeOH (120 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасили путем добавления 100 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 7—8 с помощью NH₄Cl. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 x 150 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали с помощью 200 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 6,1 г (61%) 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде грязно-белого масла. MS (ES⁺): масса/заряд 417,1 [MН⁺].

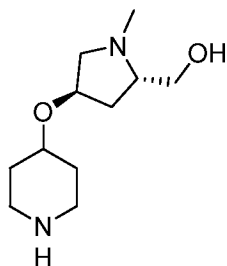
[00949] Стадия 4: синтез [(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-1-метилпирролидин-2-ил]метанола



[00950] Алюмогидрид лития (2,77 г, 75 ммоль) добавляли в раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,20 г, 12,484 ммоль, 1,00 экв.) в THF (100 мл, 1234,299 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 65°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 7—8 с помощью NaOH (6 моль/л). Твердые

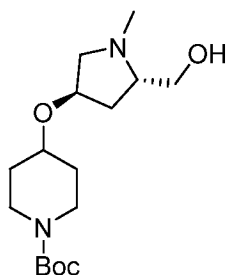
вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,1 г (82%) [(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-1-метилпирролидин-2-ил]метанола в виде грязно-белого масла. MS (ES+): масса/заряд 303,0 [MH+].

[00951] Стадия 5: синтез [(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метанола



[00952] В раствор [(2S,4R)-4-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (3 г) в 100 мл MeOH добавляли Pd/C (10%, 500 мг) в атмосфере азота. Из колбы выкачивали воздух и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, а затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,8 г (85%) [(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метанола в виде грязно-белого масла. MS (ES+): масса/заряд 215,0 [MH+].

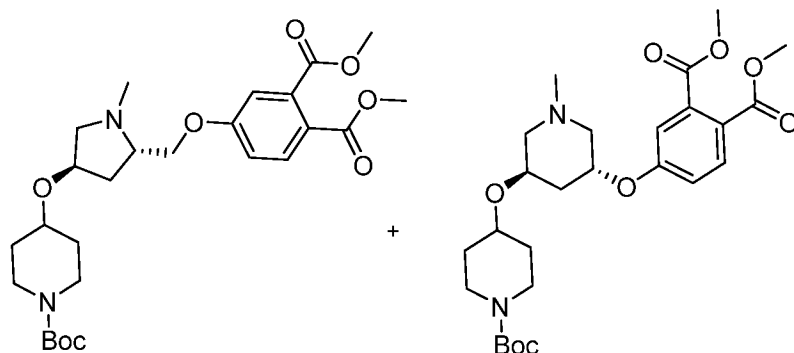
[00953] Стадия 6: синтез трет-бутил-4-[[[(3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата



[00954] Смесь [(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метанола (1,50 г, 6,999 ммоль, 1,00 экв.), ди-трет-бутилдикарбоната (1,83 г, 8,385 ммоль, 1,20 экв.), карбоната натрия (1,50 г, 13,998 ммоль, 2 экв.), THF (30 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью 30 мл воды и экстрагировали с помощью 3 x 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой промывали с помощью 100 мл

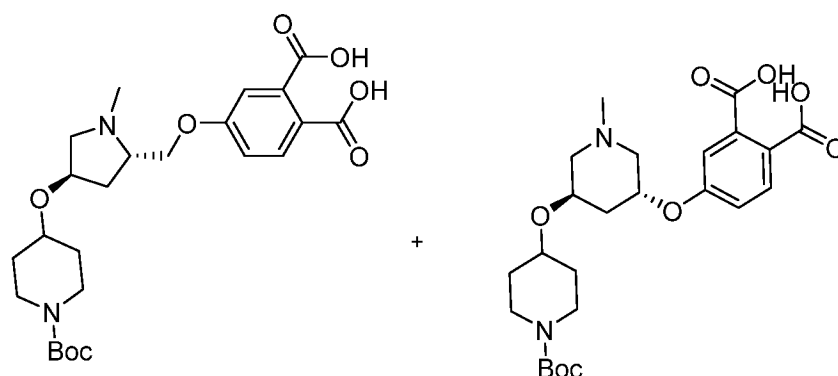
солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 1,2 г (54%) трет-бутил-4-[[[(3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 315,2 [MН⁺].

[00955] Стадия 7: синтез диметил-4-(((2S,4R)-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фталата и диметил-4-(((3R,5R)-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1-метилпиперидин-3-ил)окси)фталата



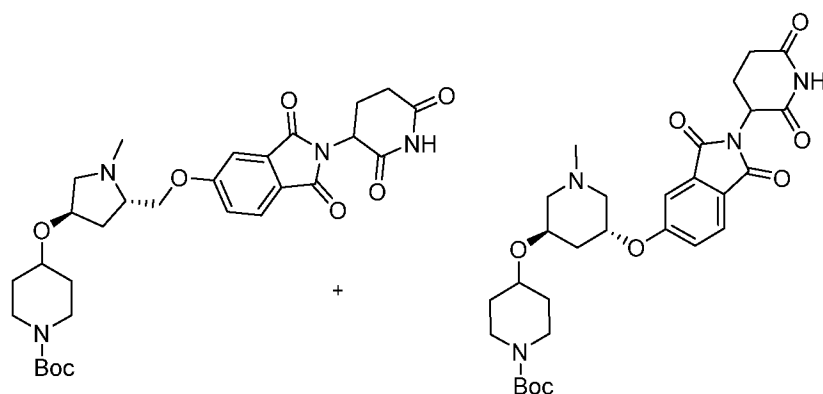
[00956] Смесь трет-бутил-4-[[[(3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,2 ммоль), 1,2-диметил-4-гидроксифталата (0,8 г, 3,8 ммоль), PPh₃ (1,25 г, 4,8 ммоль), DIAD (0,96 г, 4,8 ммоль) в 30 мл толуола перемешивали в течение 3 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли с помощью 30 мл воды и экстрагировали с помощью 3 x 50 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 70 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 850 мг (53%) смеси указанных в заголовке продуктов в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 507,3 [MН⁺].

[00957] Стадия 8: синтез 4-(((2S,4R)-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фталевой кислоты и 4-(((3R,5R)-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1-метилпиперидин-3-ил)окси)фталевой кислоты



[00958] Смесь из предыдущей стадии (850 мг, 1,678 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали раствором LiOH (80 мг, 3,356 ммоль) в H₂O (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли с помощью 20 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 5—6 с помощью HCl (1 моль/л). Твердые вещества удаляли путем фильтрования и раствор концентрировали под вакуумом с получением смеси двух указанных в заголовке продуктов в виде 745 мг грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 479,05 [MН⁺].

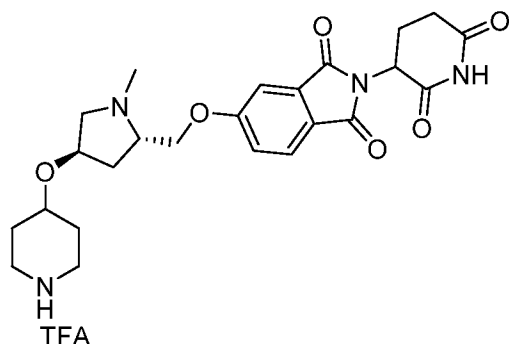
[00959] Стадия 9: синтез трет-бутил-4-(((3R,5S)-5-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(((3R,5R)-5-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)-1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00960] Смесь продуктов из предыдущей стадии (382 мг, 2,320 ммоль) в пиридине (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,5 г, 9,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 110°C на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали с

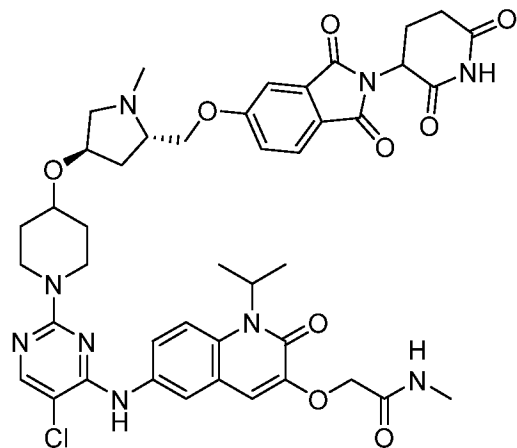
помощью 3 x 30 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (1:1). Смесь очищали с помощью препаративной HPLC: колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 * 150 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 80% В за 10 мин. Это обеспечивало получение 180 мг трет-бутил-4-[[[(3R,5S)-5-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества и 210 мг трет-бутил-4-((3R,5R)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)-1-метилпиперидин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата. MS (ES⁺): масса/заряд 571,1 [MН⁺].

[00961] Стадия 10: синтез трифторацетата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метокси]изоиндол-1,3-диона



[00962] Раствор трет-бутил-4-[[[(3R,5S)-5-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг) в DCM (10 мл) обрабатывали с помощью TFA (3 мл) и обеспечивали перемешивание в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 80 мг трифторацетата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метокси]изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 471,1 [MН⁺].

[00963] Стадия 11: синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[[[(3R,5S)-5-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил]-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида

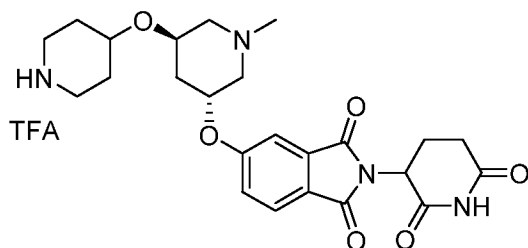


[00964] Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(2S,4R)-1-метил-4-(пиперидин-4-илокси)пирролидин-2-ил]метокси]изоиндол-1,3-диона (100 мг, 0,21 ммоль), DMSO (5 мл), 2-[(6-[[2,5-дихлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (74,18 мг, 0,170 ммоль) и DIEA (0,5 мл) в 10-мл герметичной пробирке продували азотом, герметично закрывали и перемешивали в течение 3 ч при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали с помощью 2 x 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 43,7 мг (24%) 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[[[(3R,5S)-5-([2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил]-1-метилпирролидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03—7,94 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,84—7,81 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37—7,34 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24—5,20 (b, 1H), 5,14—5,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,21—4,07 (m, 4H), 3,57—3,55 (m, 1H), 3,35—3,28 (m, 4H), 2,97—2,94 (m, 2H), 2,87—2,83 (m, 3H), 2,77—2,74 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26—2,23 (m, 1H),

2,06—2,03 (m, 1H), 1,95—1,90 (m, 4H), 1,61—1,60 (m, 6H), 1,47—1,40 (m, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 870,40/872,40 [MH⁺].

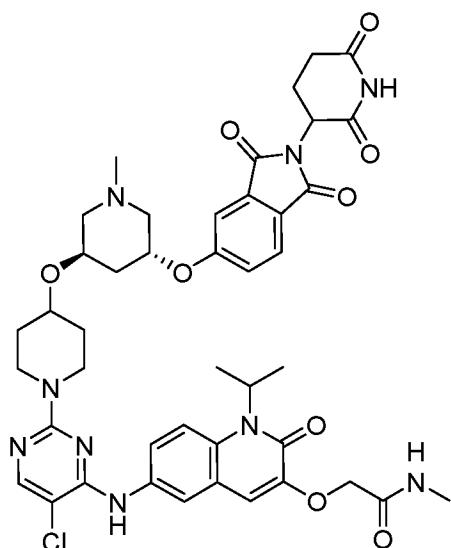
[00965] Иллюстративный синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[[3R,5R)-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-1-метилпиперидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 464)

[00966] Стадия 1: синтез трифторацетата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[3R,5R)-1-метил-5-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-3-ил]окси]изоиндол-1,3-диона



[00967] Раствор трет-бутил-4-[[3R,5R)-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-1-метилпиперидин-3-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг) в 10 мл DCM обрабатывали с помощью 3 мл TFA и обеспечивали перемешивание в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 130 мг TFA-соли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[3R,5R)-1-метил-5-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-3-ил]окси]изоиндол-1,3-диона в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 471,1 [MH⁺].

[00968] Стадия 2: синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(4-[[3R,5R)-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-1-метилпиперидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида

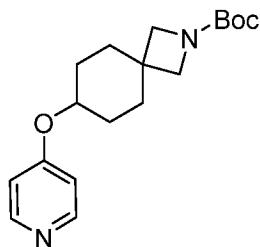


[00969] Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(3R,5R)-1-метил-5-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-3-ил]окси]изоиндол-1,3-диона (80 мг, 0,170 ммоль), DMSO (5 мл), 2-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (59 мг, 0,136 ммоль) и DIEA (0,5 мл) в пробирке для работы под высоким давлением перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали с помощью 2 x 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Это обеспечивало получение 45,3 мг (31%) 2-[[6-[[5-хлор-2-(4-[[[(3R,5R)-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-1-метилпиперидин-3-ил]окси]пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85—7,82 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,44—7,34 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,34—5,20 (b, 1H), 5,14—5,12 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,11—4,07 (m, 2H), 4,02—3,95 (m, 1H), 3,75—3,70 (m, 1H), 3,35—3,30 (m, 8H), 2,97—2,94 (m, 1H), 2,77—2,73 (m, 4H), 2,36—2,23 (m, 2H), 2,16—1,95 (m, 3H), 1,95—1,90 (m, 2H), 1,61—1,60 (m, 7H), 1,49—1,41 (m, 2H). MS (ES⁺): масса/заряд 870,45/872,45 [MH⁺].

[00970] Иллюстративный синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-[4-[[2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-

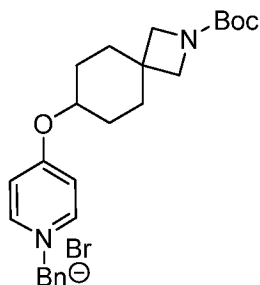
ил]окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 421)

[00971] Стадия 1: синтез трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



[00972] В перемешиваемый раствор 4-гидроксипиридина (2 г, 20 ммоль, 1,00 экв., 95%) и трет-бутил-7-гидрокси-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5,58 г, 22 ммоль, 1,10 экв.) в THF (10 мл) добавляли PPh_3 (8,27 г, 30 ммоль, 1,50 экв.) и DIAD (6,38 г, 30 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г, 19%) в виде белого твердого вещества. MS (ES^+): масса/заряд 319,2 [$M+H^+$].

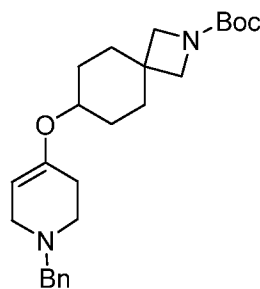
[00973] Стадия 2: синтез 1-бензил-4-[[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси]пиримидин-1-ия



[00974] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-(пиридин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,50 г, 4,475 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) добавляли $BnBr$ (1,21 г, 6,721 ммоль, 1,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в

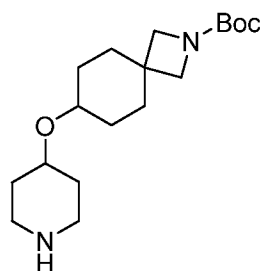
течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали с помощью 3 x 50 мл PE. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 1-бензил-4-[[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси]пиридин-1-ия (1,07 г, 27%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 409,0 [M+H⁺].

[00975] Стадия 3: синтез трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



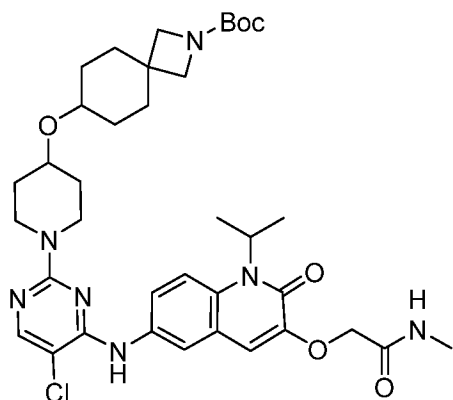
[00976] В перемешиваемый раствор бромида 1-бензил-4-[[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси]пиридин-1-ия (1,00 г, 1,941 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH добавляли NaBH₄ (0,12 г, 3,013 ммоль, 1,55 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (702 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 413,0 [M+H⁺].

[00977] Стадия 4: синтез трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



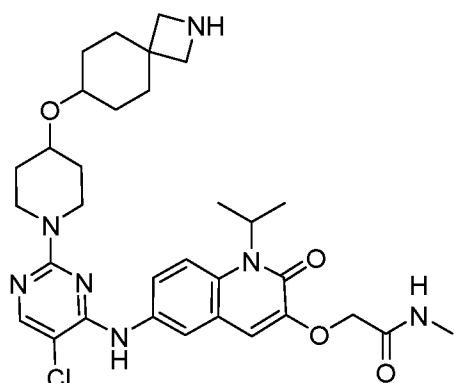
[00978] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-[(1-бензил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)окси]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (702,00 мг, 1,612 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH добавляли Pd(OH)2/C (357 мг, 2,418 ммоль, 1,50 экв.). Колбу затем подвергли вакуумированию и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (605 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 325,0 [M+H⁺].

[00979] Стадия 5: синтез трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



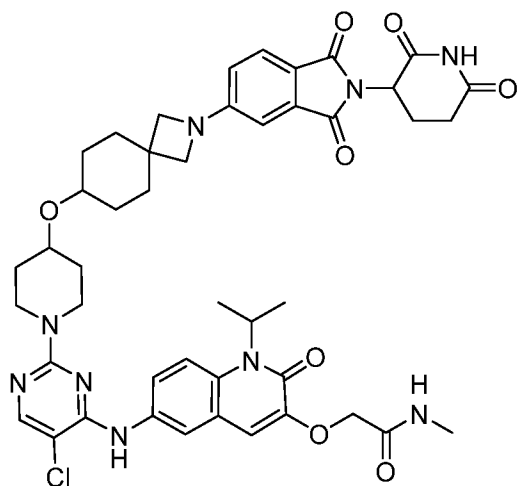
[00980] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-(пиперидин-4-илокси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600,00 мг, 1,757 ммоль, 1,00 экв., 95%) и 2-([6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси)-N-метилацетамида (645,43 мг, 1,405 ммоль, 0,80 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (717 мг, 5,270 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах C в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (404 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 725, 0 [M+H⁺].

[00981] Стадия 6: синтез 2-[[6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида



[00982] В перемешиваемый раствор трет-бутил-7-([1-[5-хлор-4-([1-изопропил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-6-ил]амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг, 0,525 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 2-[[6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (305 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 624, 3 [M+H⁺].

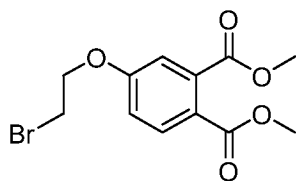
[00983] Стадия 7: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[00984] В перемешиваемый раствор 2-[(6-[[2-(4-[2-азаспиро[3.5]нонан-7-илокси]пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил]амино]-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (150 мг, 0,228 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (99,57 мг, 0,342 ммоль, 1,50 экв.) в DMSO добавляли DIEA (93,18 мг, 0,685 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 2-[[6-([5-хлор-2-[4-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-изопропил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида (36,4 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,52 (s, 5H), 2,88 (s, 1H), 2,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 8H), 1,39 (d, $J = 10,7$ Гц, 4H), 1,24 (s, 1H). LC-MS (ES⁺): масса/заряд 880, 35 [M+H⁺].

[00985] Иллюстративный синтез 2-[(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-2-оксохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамида (иллюстративное соединение 470)

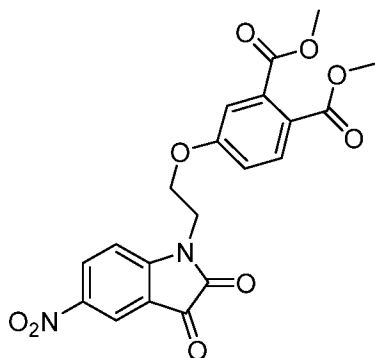
[00986] Стадия 1: синтез 1,2-диметил-4-(2-бромэтокси)фталата



[00987] В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали THF, PPh₃ (5,62 г, 21,410 ммоль, 1,5 экв.), DEAD (3,73 г, 21,410 ммоль, 1,5 экв.), 2-бромэтанол (2,68 г, 21,410 ммоль, 1,5 экв.), 1,2-диметил-4-гидроксифталат (3,00 г, 14,273 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60° на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным

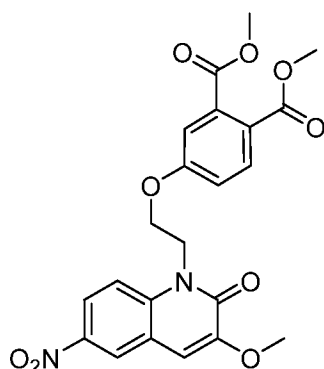
сульфатом натрия. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (7/3). Это обеспечивало получение 4,5 г (99,41%) 1,2-диметил-4-(2-бромэтокси)фталата в виде желтого масла.

[00988] Стадия 2: синтез 1,2-диметил-4-[2-(5-нитро-2,3-диоксоиндол-1-ил)этокси]фталата



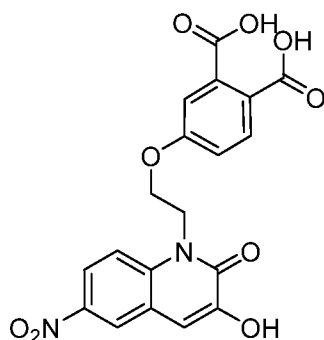
[00989] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1H-индол-2,3-дион, 5-нитро- (1,26 г, 1,00 экв.), DMF (40 мл), Cs₂CO₃ (4,265 г, 2,0 экв.), 1,2-диметил-4-(2-бромэтокси)фталат (2,5 г, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Полученную смесь промывали с помощью NH₄Cl (водн.). Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/(10 ммоль/л NH₄HCO₃) вода = 5 с повышением до смеси ацетонитрил/вода = 60 за 25 мин; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 1,58 г (56,24%) 1,2-диметил-4-[2-(5-нитро-2,3-диоксоиндол-1-ил)этокси]фталата в виде желтого масла. MS (ES⁺): масса/заряд 447,0 [MNH₄⁺].

[00990] Стадия 3: синтез 1,2-диметил-4-[2-(3-метокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталата



[00991] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1,2-диметил-4-[2-(5-нитро-2,3-диоксииндол-1-ил)этокси]фталат (1,39 г, 3,245 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (50,00 мл), TEA (1,31 г, 12,966 ммоль, 4,00 экв.), TMSCHN₂ (12,39 мл, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Это обеспечивало получение 805 мг (54,35%) 1,2-диметил-4-[2-(3-метокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 457,00 [MН⁺].

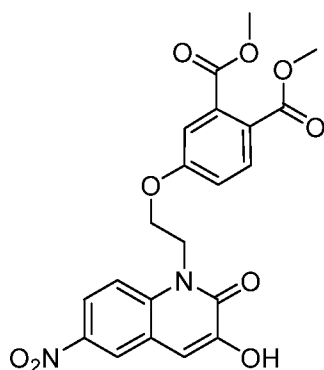
[00992] Стадия 4: синтез 4-[2-(3-гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновой кислоты



[00993] В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1,2-диметил-4-[2-(3-метокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталат (805,00 мг, 1,764 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20,00 мл). За этим следовало добавление по каплям триборида бора (5,29 мл, 0,021 ммоль, 0,01 экв.) с перемешиванием при 0°. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. Продукт осаждали путем

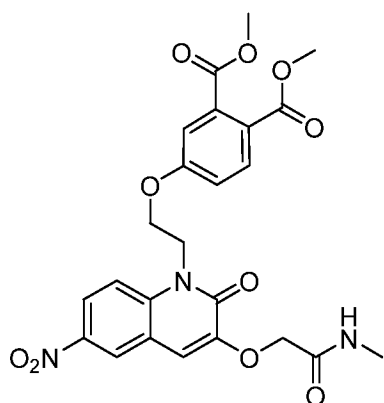
добавления воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования, это обеспечивало получение 750 мг (неочищенное вещество) 4-[2-(3-гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

[00994] Стадия 5: синтез 1,2-диметил-4-[2-(3-гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталата



[00995] 4-[2-(3-Гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновая кислота (750,00 мг, 1,810 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20,00 мл), H₂SO₄ (0,50 мл, 0,005 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 65 °C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (7/3). Это обеспечивало получение 780 мг (97,40%) 1,2-диметил-4-[2-(3-гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталата в виде желтого твердого вещества.

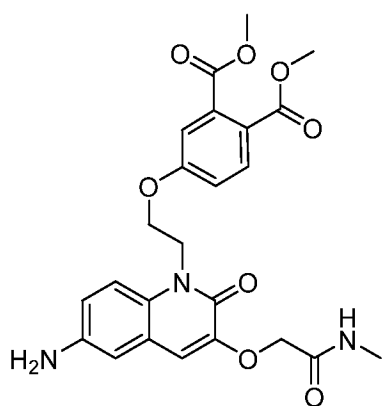
[00996] Стадия 6: синтез 1,2-диметил-4-(2-[3-[(метилкарбамоил)метокси]-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталата



[00997] В 100-мл круглодонную колбу помещали 1,2-диметил-4-[2-(3-гидрокси-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталат (780,00 мг, 1,763 ммоль,

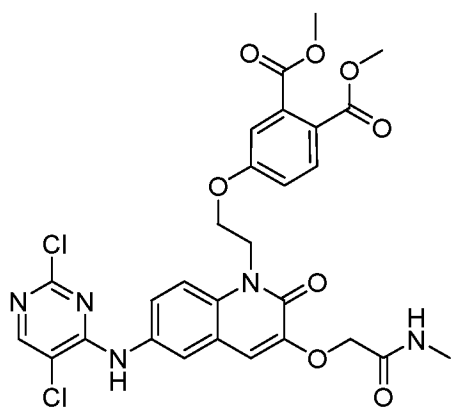
1,00 экв.), DMF, Cs₂CO₃ (1148,96 мг, 3,526 ммоль, 2,0 экв.), 2-бром-N-метилацетамид (321,59 мг, 2,116 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Продукт осаждали путем добавления воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 560 мг (61,86%) 1,2-диметил-4-(2-[3-[(метилкарбамоил)метокси]-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 514,0 [MH⁺].

[00998] Стадия 7: синтез 1,2-диметил-4-(2-[6-амино-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталата



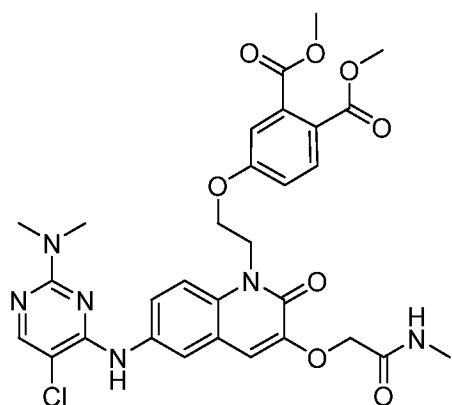
[00999] В 100-мл круглодонную колбу помещали 1,2-диметил-4-(2-[3-[(метилкарбамоил)метокси]-6-нитро-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталат (560,00 мг, 1,091 ммоль, 1,00 экв.), диметилформаид (15,00 мл), Pd/C (200 мг, 0,1 экв.), смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода с применением баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 550 мг (95%) 1,2-диметил-4-(2-[6-амино-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 484,20 [MH⁺].

[001000] Стадия 8: синтез 1,2-диметил-4-(2-[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этокси)фталата



[001001] В 100-мл круглодонную колбу помещали 1,2-диметил-4-(2-[6-амино-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этоксифталат (550,00 мг, 1,138 ммоль, 1,00 экв.), DMF, DIEA (441,08 мг, 3,413 ммоль, 3,0 экв.), 2,4,5-трихлорпиримидин (208,66 мг, 1,138 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80° на масляной бане. Продукт осаждали путем добавления воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 560 мг (78,08%) 1,2-диметил-4-(2-[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этоксифталата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 630,90, 631,90 [MН⁺].

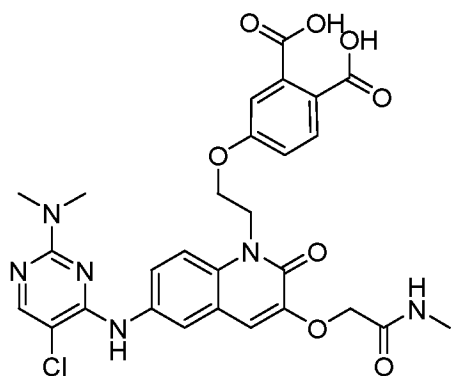
[001002] Стадия 9: синтез 1,2-диметил-4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этоксифталата



[001003] В 10-мл герметичную пробирку помещали 1,2-диметил-4-(2-[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил]этоксифталат (240,00 мг, 0,381 ммоль, 1,00 экв.), DMSO, DIEA (147,60 мг, 1,142 ммоль, 3,0 экв.), гидрохлорид диметиламина (62,08 мг, 0,761 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80° на масляной бане. Продукт

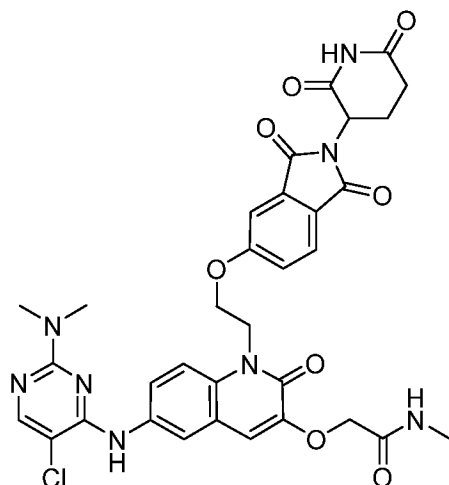
осаждали путем добавления воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Это обеспечивало получение 220 мг (90,43%) 1,2-диметил-4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталата в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 639,0 [MH⁺].

[001004] Стадия 10: синтез 4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновой кислоты



[001005] В 50-мл круглодонную колбу помещали 1,2-диметил-4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил)этокси]фталат (220,00 мг, 0,344 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл), THF(2 мл), воду (2 мл), каустическую соду (55,08 мг, 1,377 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 220 мг (неочищенное вещество) 4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 611,0 [MH⁺].

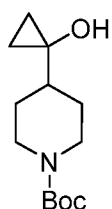
[001006] Стадия 11: синтез 2-[[6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[001007] В 10-мл герметичную пробирку, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[2-(6-[[5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино]-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксохинолин-1-ил)этокси]бензол-1,2-дикарбоновую кислоту (220,00 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.), HOAc (5,0 мл), NaOAc (88,61 мг, 1,080 ммоль, 3,0 экв.), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (177,79 мг, 1,080 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 120° на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Продукт осаждали путем добавления воды. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий (IntelFlash-1): колонка, силикагель; подвижная фаза: DCM/MeOH = 0 с повышением до смеси DCM/MeOH = 5 за 20 мин; детектор: 254 нм, с получением 27 мг (10,67%) указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06—7,99 (m, 3H), 7,84—7,80 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,29—7,26 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,13—5,08 (m, 1H), 4,77—4,74 (m, 2H), 4,57—4,51 (m, 4H), 3,06 (s, 6H), 2,89—2,84 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,51—2,50 (m, 1H), 2,18—2,16 (m, 1H), 2,05—2,03 (m, 1H). MS (ES⁺): масса/заряд 703,10 [MН⁺].

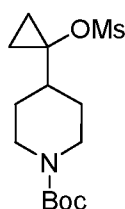
[001008] Иллюстративный синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклопропил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-*N*-метилацетамида (иллюстративное соединение 482)

[001009] Стадия 1.1. Синтез трет-бутил-4-(1-гидроксициклопропил)пиперидин-1-карбоксилата



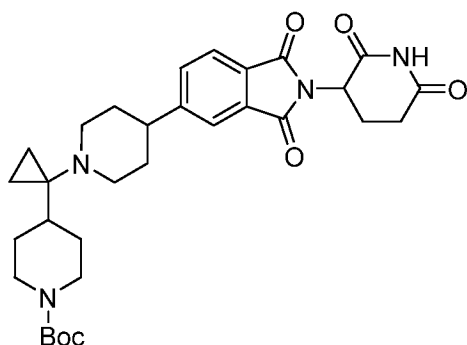
[001010] В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (3 г, 11 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (50 мл), $Ti(Oi-Pr)_4$ (1,13 мл, 3,777 ммоль, 0,32 экв.). За этим следовало добавление $EtMgBr$ (9,0 мл, 3 моль/л, 2,5 экв.) при 0° . Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 60 за 30 мин; детектор: 220 нм. Это обеспечивало получение 1,8 г (63%) трет-бутил-4-(1-гидроксициклопропил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 186,00 [MН⁺].

[001011] Стадия 2: синтез трет-бутил-4-[1-(метансульфонилокси)циклопропил]пиперидин-1-карбоксилата



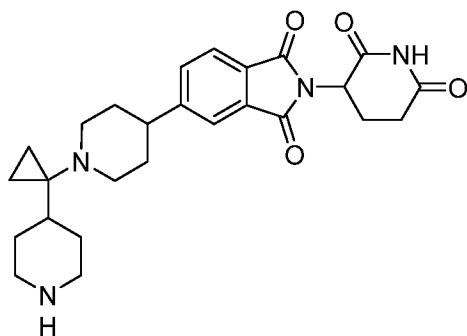
[001012] В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(1-гидроксициклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (1,8 г, 7,5 ммоль, 1 экв.), метансульфонилхлорид (1,3 г, 11,25 ммоль, 1,5 экв.), DCM (10 мл). За этим следовало добавление Et_3N (1,5 г, 1,5 ммоль, 2 экв.) при 0° . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли. Это обеспечивало получение 2,3 г (96%) трет-бутил-4-[1-(метансульфонилокси)циклопропил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 264,0 [MН⁺].

[001013] Стадия 3: синтез трет-бутил-4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата



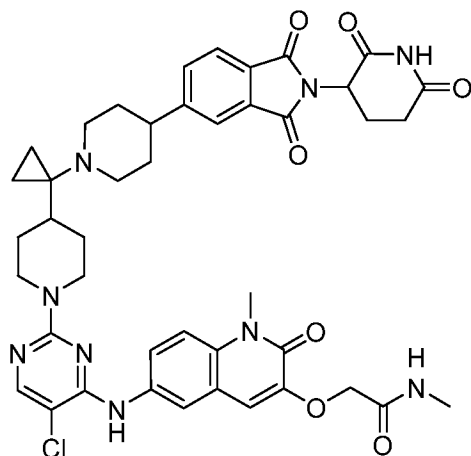
[001014] В 20-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-дион (1 г, 3 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-[1-(метансульфонилокси)циклопропил]пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 3 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (0,8 г, 6 ммоль, 2 экв.), NaI (0,4 г, 3 ммоль, 1 экв.), ацетонитрил (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 90°. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-HPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) = 85 за 40; детектор: 254. Это обеспечивало получение 150 мг (20%) трет-бутил-4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 509,10 [MН⁺].

[001015] Стадия 4: синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[1-(пиперидин-4-ил)циклопропил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона



[001016] В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 130 мг (неочищенное вещество) 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[1-(пиперидин-4-ил)циклопропил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-диона в виде твердого вещества. MS (ES⁺): масса/заряд 465,10 [MH⁺].

[001017] Стадия 5: синтез 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил]циклопропил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида



[001018] В 10-мл герметичную пробирку помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[1-[1-(пиперидин-4-ил)циклопропил]пиперидин-4-ил]изоиндол-1,3-дион (46 мг, 1,5 экв.), 2-[[6-([2,5-дихлорпиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид (27 мг, 1 экв.), DIEA (0,5 мл), DMSO (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC с использованием следующих условий: колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 0 с повышением до смеси ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) = 85 за 40; детектор: 254 нм. Это обеспечивало получение 32,3 мг (58%) 2-[[6-([5-хлор-2-[4-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-

ил]циклопропил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино)-1-метил-2-оксохинолин-3-ил]окси]-N-метилацетамида в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,06—7,95 (m, 2H), 7,86—7,84 (m, 1H), 7,79—7,77 (m, 2H), 7,76—7,75 (m, 1H), 7,50—7,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,17—5,16 (m, 1H), 4,96—4,88 (m, 1H), 4,61—4,58 (m, 2H), 3,94—3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,96—2,92 (m, 4H), 2,90—2,86 (m, 4H), 2,81—2,74 (m, 4H), 2,55—2,52 (m, 1H), 2,32—2,28 (m, 1H), 2,06—1,94 (m, 3H), 1,81—1,56 (m, 5H), 1,40—1,34 (m, 5H), 1,341,30 (m, 1H). MS (ES+): масса/заряд 858,35 [MH⁺].

Контроль уровня белка

[001019] 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.

[001020] Следующие примеры применяют для способствования описанию настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения

[001021] 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.

[001022] В некоторых вариантах осуществления в описании представлены следующие иллюстративные бифункциональные молекулы BCL6 (соединения из таблицы 1 или соединения 1—543), в том числе их соли, пролекарства на их основе, их полиморфы, аналоги, производные и дейтерированные формы.

ПРИМЕРЫ

[001023] Фигуры 2А и 2В. (А) Вестерн-блоттинг, иллюстрирующий разрушение белка BCL6 в клетках Фаража через 24 часа после обработки. Белковые лизаты обрабатывали гелем Bis Tris с концентрацией 4—12%. BCL6 определяли с помощью антитела к BCL6 (PG-B6P, sc-56625) в соотношении 1:500 в течение ночи в 5% BSA-TBS-T и нормализовали по β -актину. Антитело к β -актину (CST, 8H10D10) использовали в соотношении 1:10000 в 5% BSA-TBS-T для обнаружения β -актина. (В) Количественная оценка содержания белка BCL6 в эксперименте на основе вестерн-блоттинга на фиг. 2А. Цифра над каждым столбцом диаграммы указывает % разрушения BCL6.

[001024] **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.

[001025] **Протокол TR-FRET для BCL6**

[001026] Аналитический буфер А: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 125 мМ NaCl, 0,01% TritonX.

[001027] Аналитический буфер В (свежеприготовленный): буфер А + 1 мМ глутатион (или 0,5 мМ DTT).

[001028] Аналитический буфер С (свежеприготовленный): буфер В + 0,03% BSA.

[001029] Черные планшеты ProxiPlate, 96-луночные.

[001030] Конечные реакционные объемы составляли 15 мкл (BCoR-Cy5 — 100 нМ, SA-Eu — 2 нМ, BCL6-avitag — 2 нМ).

[001031] 134 мкМ исходный раствор BCL6-Avitag-биотина: готовили свежий раствор путем добавления 2 мкл BCL6-Avitag-биотина в 31,5 мл буфера С.

[001032] 1 мМ исходный раствор пептида BCoR-Cy5 (LifeTein) в диметилформамиде (DMF).

[001033] 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 В.

[001034] 10 мкМ исходный раствор Eu-стрептавидина (стрептавидин Lance Eu-W1024, PerkinElmer).

[001035] 6 нМ рабочий исходный раствор Eu-стрептавидина: готовили свежий раствор путем добавления 9 мкл исходного раствора Eu-стрептавидина в 15 мл буфера А.

[001036] 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 С (планшеты для промежуточного разбавления, 10% DMSO).

[001037] Точечно вносили 1,5-мкл титры соединения в 384-луночные планшеты в двух повторностях и в каждую лунку точно вносили 3,5 мкл [8,5 нМ] белка BCL6-bio. Содержимое планшета недолго перемешивали, центрифугировали и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре.

[001038] 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.

[001039] Протокол иммунофлуоресцентного исследования для одновременной многопараметрической визуализации BCL6

[001040] 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).

[001041] **День 1.** Эпителиальные клетки рака молочной железы T47D высевали при плотности, при которой конfluence составляет ~70—90% в конечной точке. Клетки высевали при 7 тыс./0,1 мл/лунка в утро перед добавлением иллюстративных бифункциональных соединений, обеспечивающих разрушение.

[001042] **Обработка соединениями**

[001043] **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% CO₂.

[001044] **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).

[001045] Готовили 0,1% Triton X-100 в PBS с применением 10% исходного раствора Triton X-100. Клетки пермеабилizировали путем добавления 100 мкл 0,1% Triton X-100 в PBS в каждую лунку с пермеабилizированием клеток и инкубированием при комнатной температуре в течение 15 минут. Клетки дважды промывали с помощью PBS.

[001046] 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.

[001047] Готовили смесь 1% BSA/PBS с применением блокатора смеси BSA/PBS и смесь 3% BSA/PBS удаляли из лунок.

[001048] Для контролей без первичного антитела добавляли 50 мкл смеси 1% BSA/PBS.

[001049] Первичное антитело (кроличье антитело к BCL6, CST-14895, Cell Signaling) разбавляли в соотношении 1:300 в смеси 1% BSA/PBS с применением блокатора BSA/PBS.

[001050] 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.

[001051] День 6. Содержание лунок удаляли и клетки четыре раза промывали с помощью 200 мкл PBS. Смесь 1% BSA/PBS готовили с применением блокатора BSA в PBS.

[001052] 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.

[001053] Клетки три раза промывали с помощью 200 мкл PBS, а затем инкубировали в течение 10 минут с 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.

[001054] Перед считыванием в планшетах обеспечивали комнатную температуру. Дно планшета обтирали с помощью 70% изопропанола непосредственно перед визуализацией.

[001055] **Визуализация:**

[001056] 10X, 4 поля/лунка, в протокол анализа включали преобразование изображения "верх шляпы".

[001057] **Поставщики/реагенты:**

[001058] 16% параформальдегид: Electron Microscopy Sciences № 15710,

[001059] Hoechst: Thermofisher № 62249,

[001060] блокатор BSA в PBS, 10%: Thermofisher № 37515,

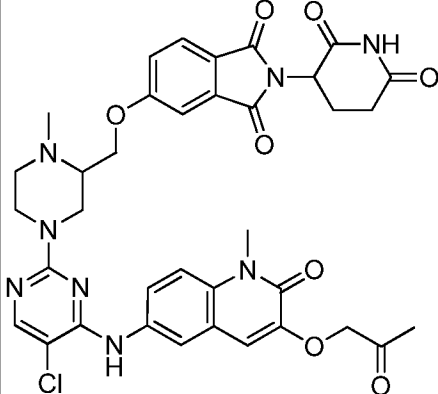
[001061] блокатор BSA в TBS, 10%: Thermofisher № 37520,

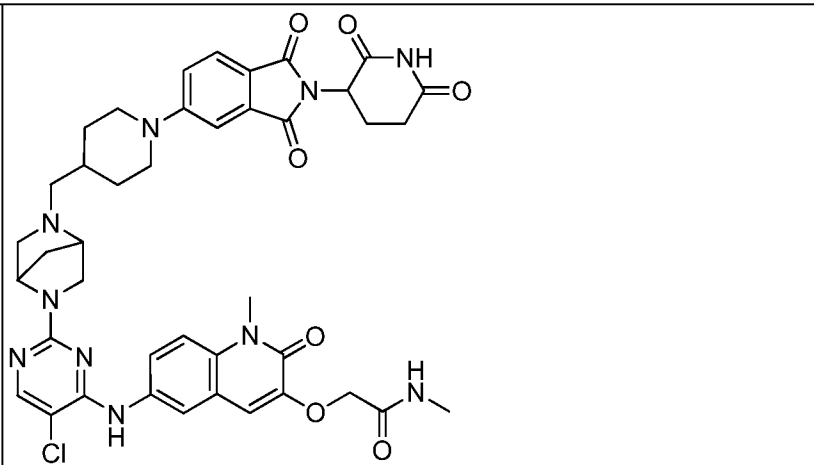
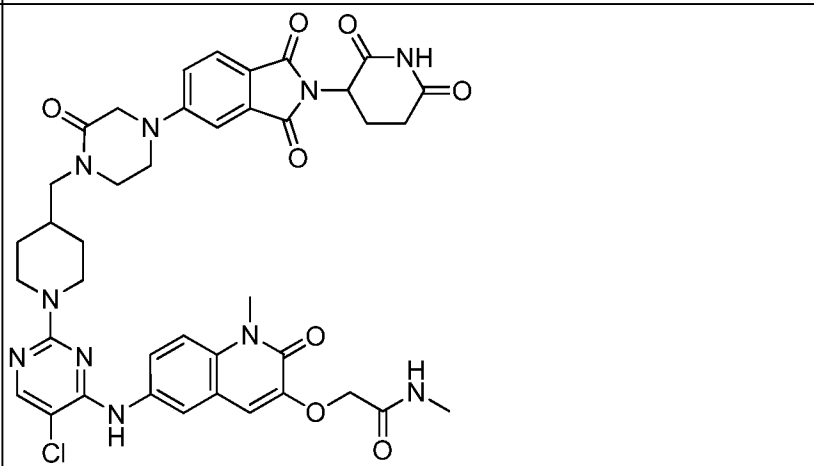
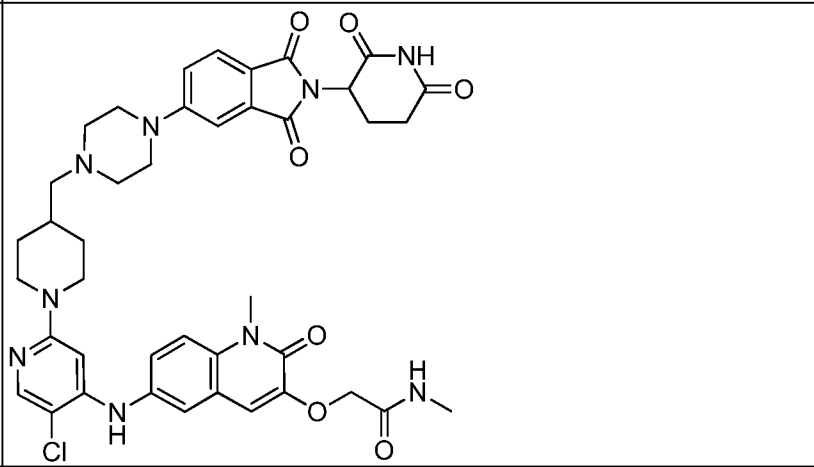
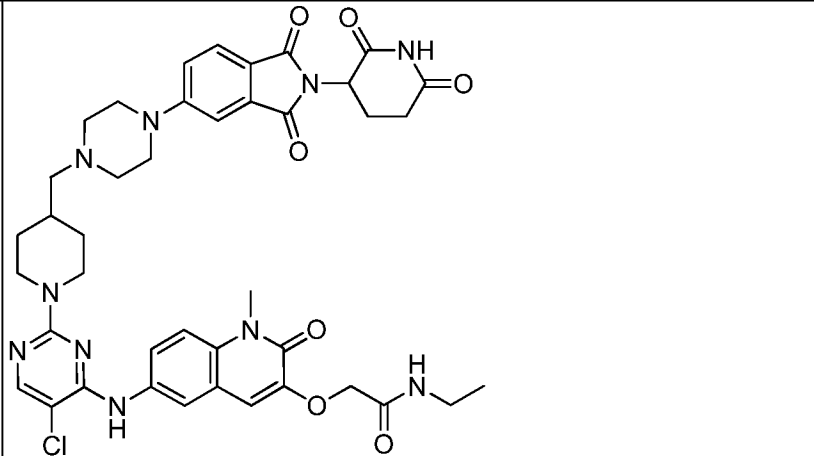
[001062] козы антитела к иммуноглобулину кролика или мыши, конъюгированные с AlexaFluor-488: Thermofisher № A11008,

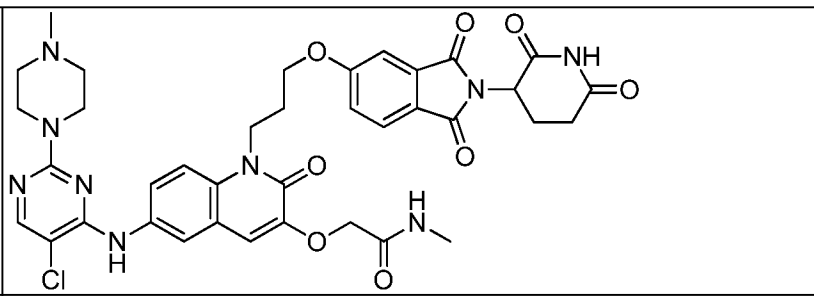
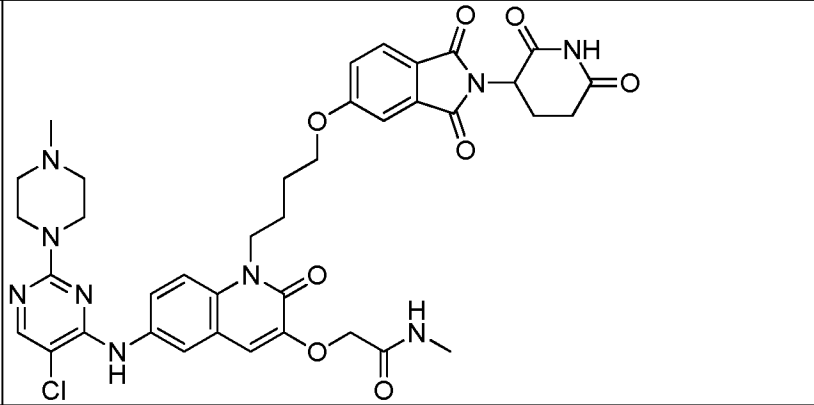
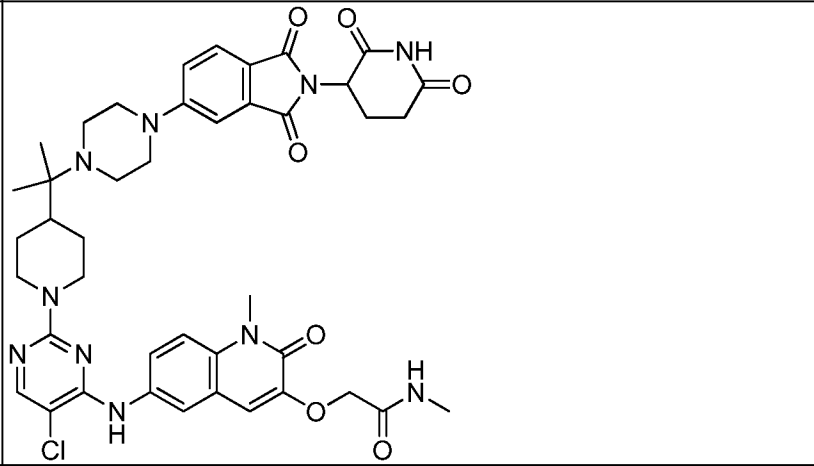
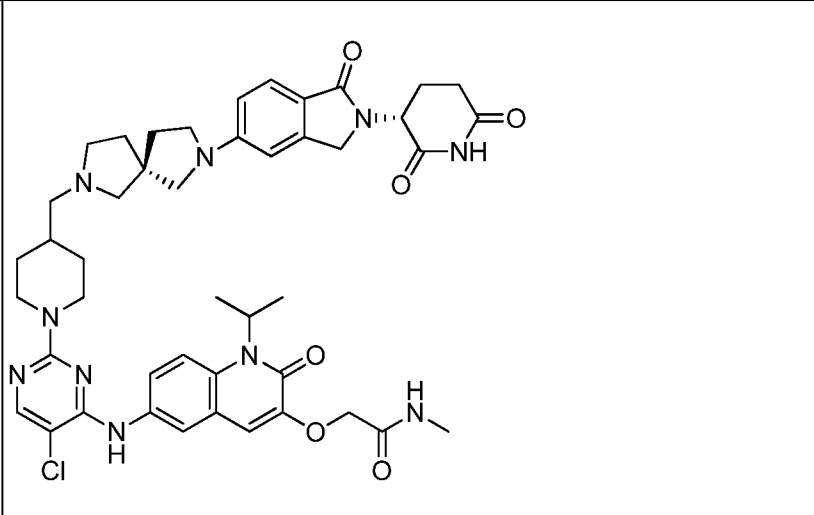
[001063] CellMask глубокий красный-AlexaFluor-647: Thermofisher № C10046,

[001064] промывочный буфер, PBS: 20X PBS, Thermofisher

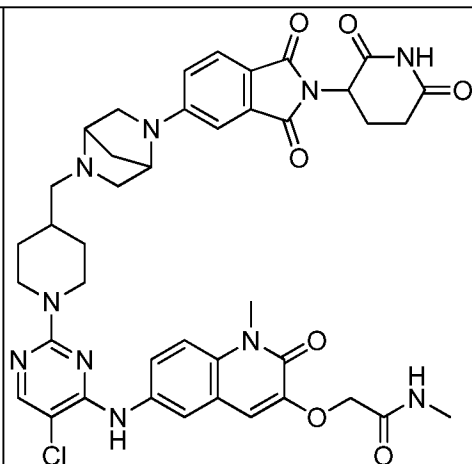
Таблица 1. Иллюстративные бифункциональные соединения по настоящему изобретению

№ пр.	Структура исходной молекулы	Название
1		

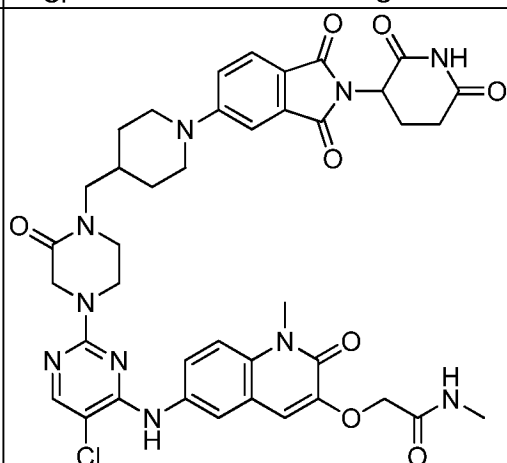
<p>2</p>		
<p>3</p>		
<p>4</p>		
<p>5</p>		

<p>6</p>		
<p>7</p>		
<p>8</p>		
<p>9</p>		<p>2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(5R)-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-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид</p>

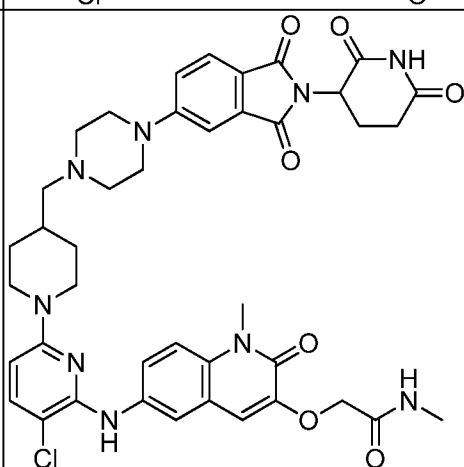
10



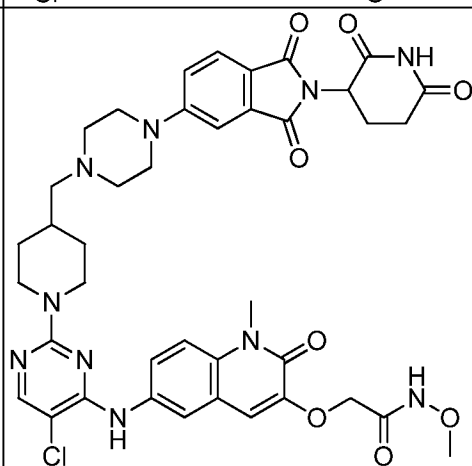
11

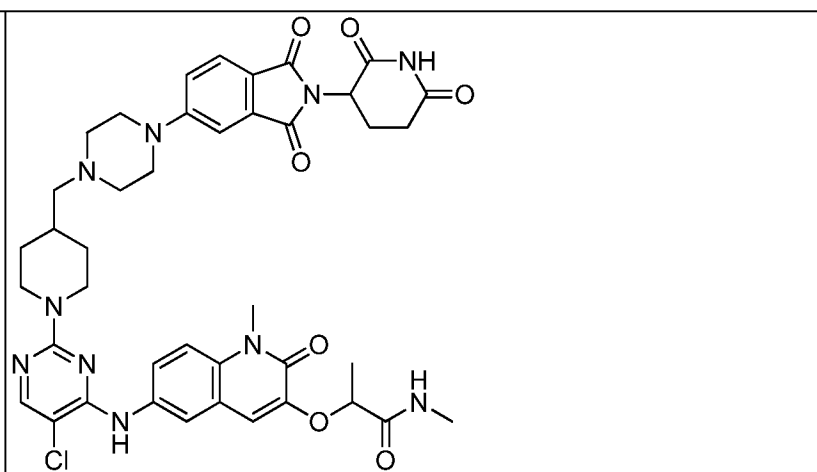
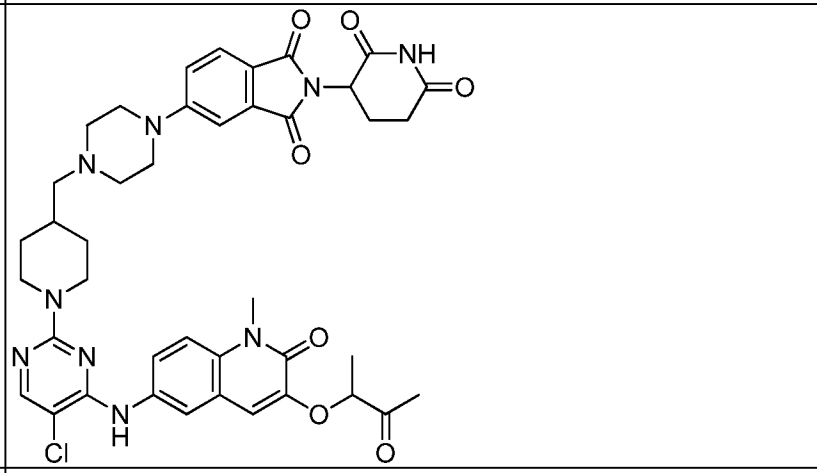
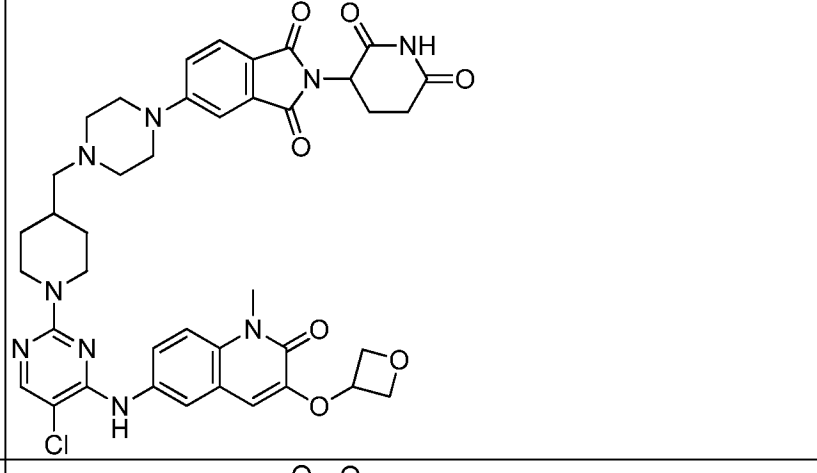
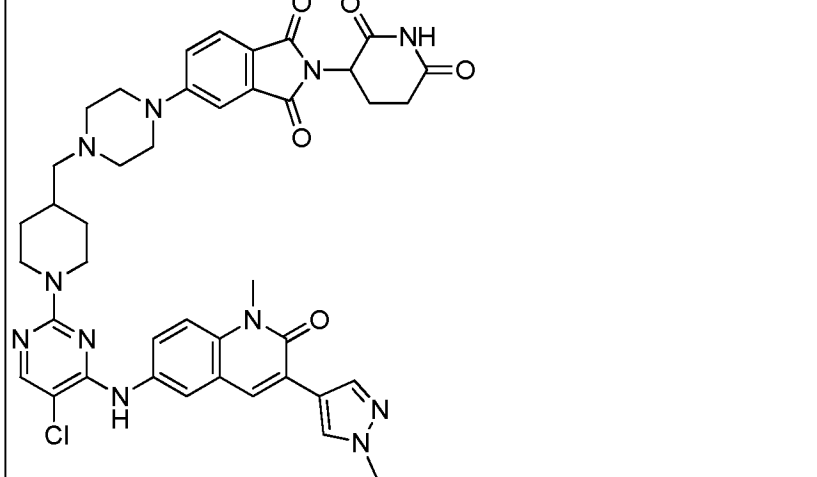


12



13



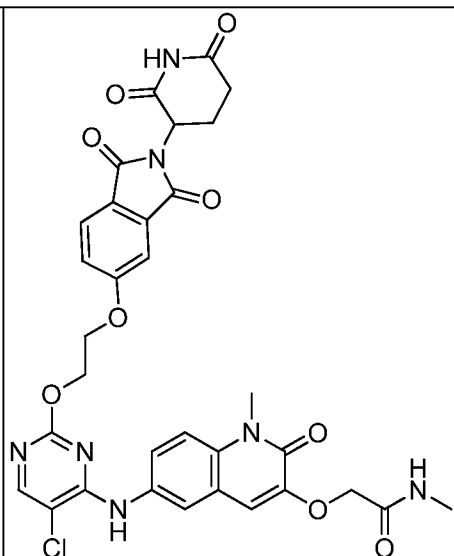
14		
15		
16		
17		

<p>18</p>		
<p>19</p>		
<p>20</p>		
<p>21</p>		

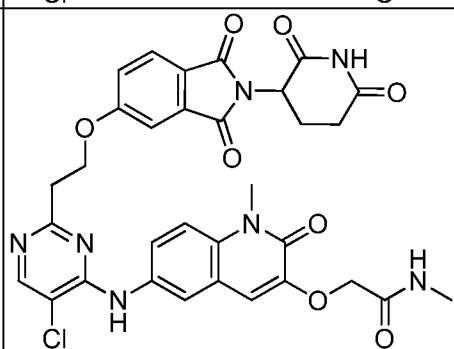
<p>22</p>	<p>Chemical structure 22: A piperazine ring is connected via a methylene bridge to the 2-position of a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted at the 5-position with a piperidine ring and at the 7-position with a pyrazole ring. The pyrazole ring has a chlorine atom at the 4-position and a methyl group at the 5-position.</p>	
<p>23</p>	<p>Chemical structure 23: Similar to structure 22, but the pyrazole ring is substituted at the 4-position with a methyl group and at the 5-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>	
<p>24</p>	<p>Chemical structure 24: Similar to structure 22, but the pyrazole ring is substituted at the 4-position with a methyl group and at the 5-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>	
<p>25</p>	<p>Chemical structure 25: Similar to structure 22, but the pyrazole ring is substituted at the 4-position with a methyl group and at the 5-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>	

<p>26</p>		
<p>27</p>		
<p>28</p>		

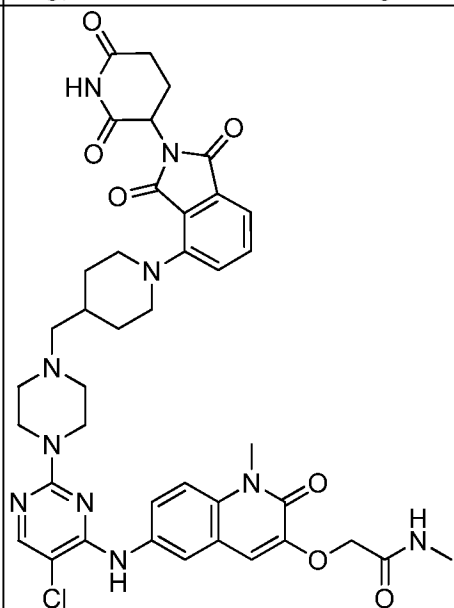
29



30



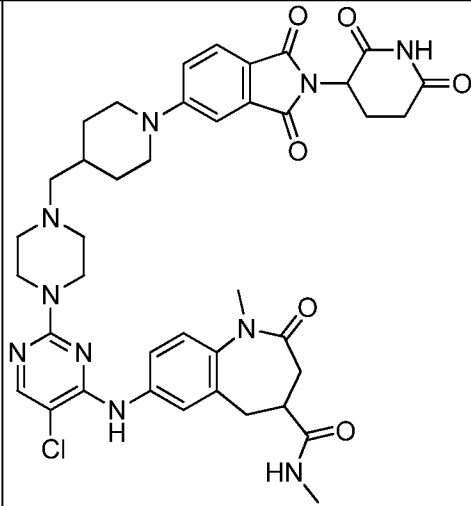
31



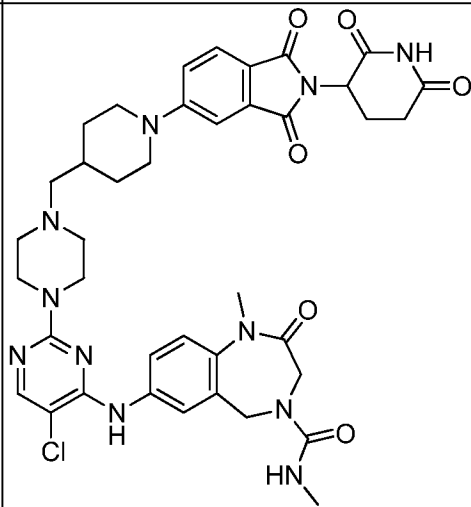
<p>32</p>		
<p>33</p>		
<p>34</p>		
<p>35</p>		

<p>36</p>		
<p>37</p>		
<p>38</p>		
<p>39</p>		

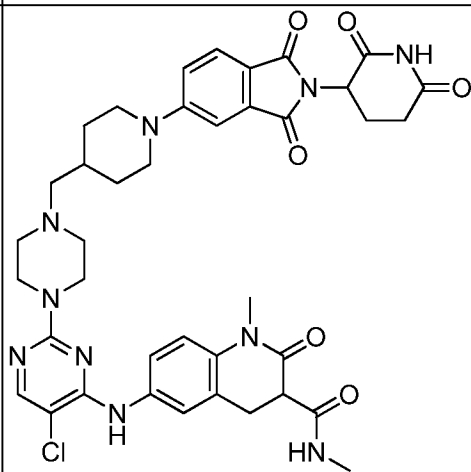
40

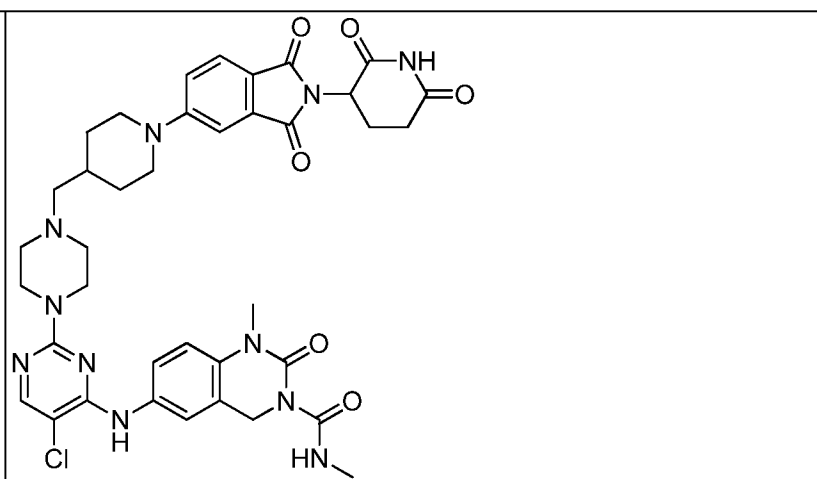
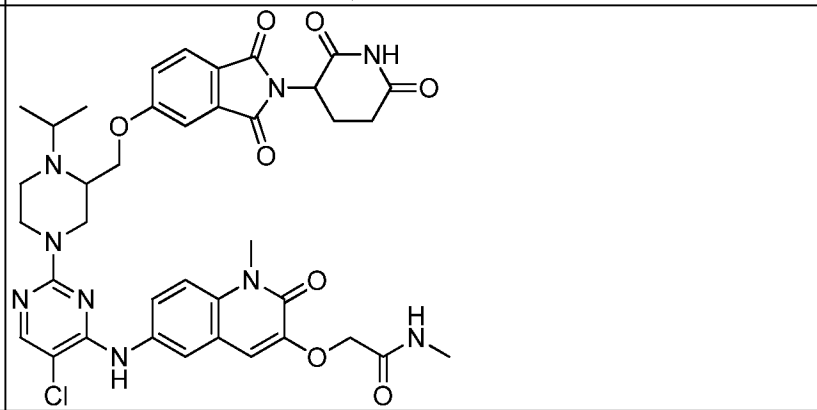
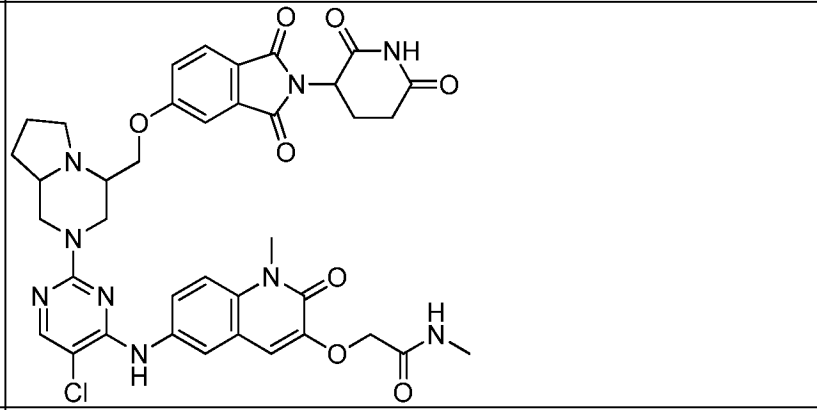
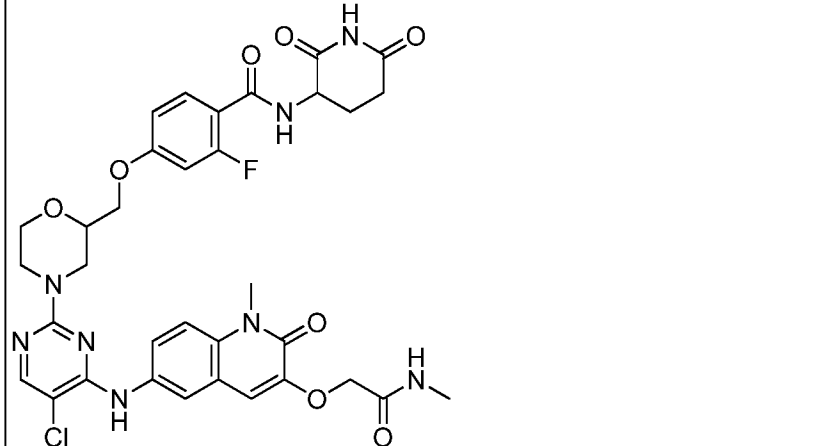


41

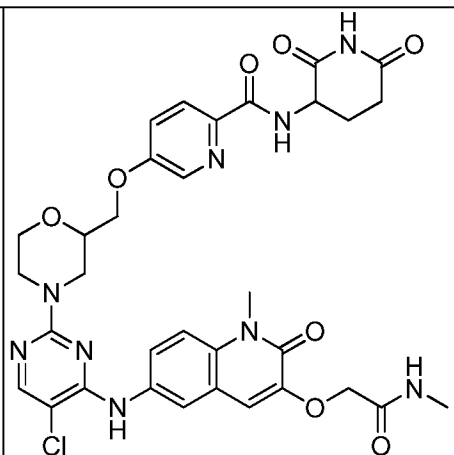


42

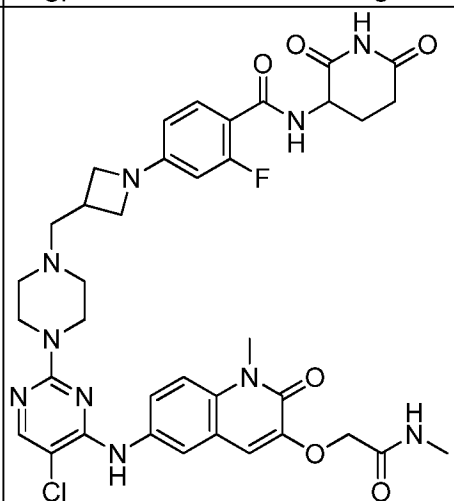


43		
44		
45		
46		

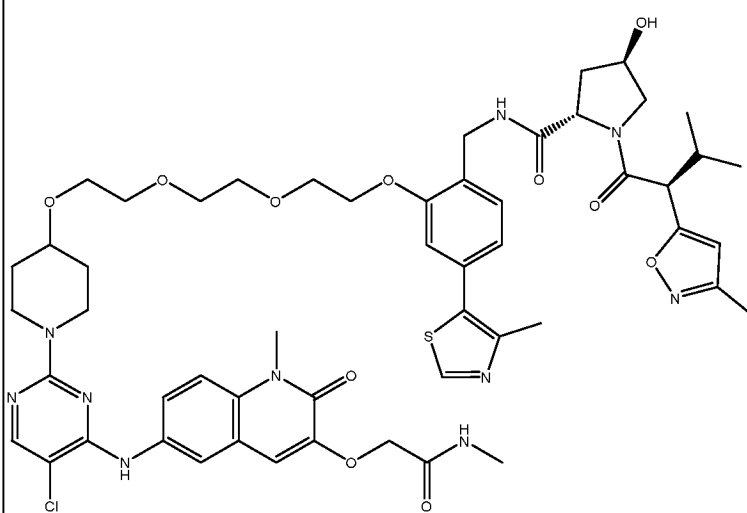
47



48

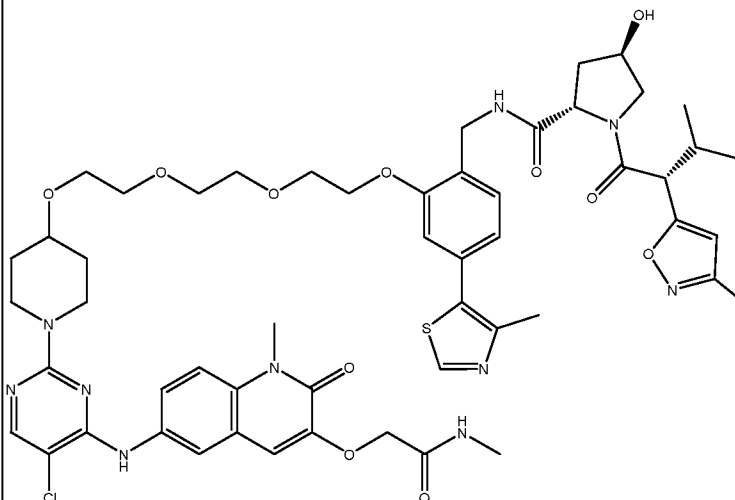


49



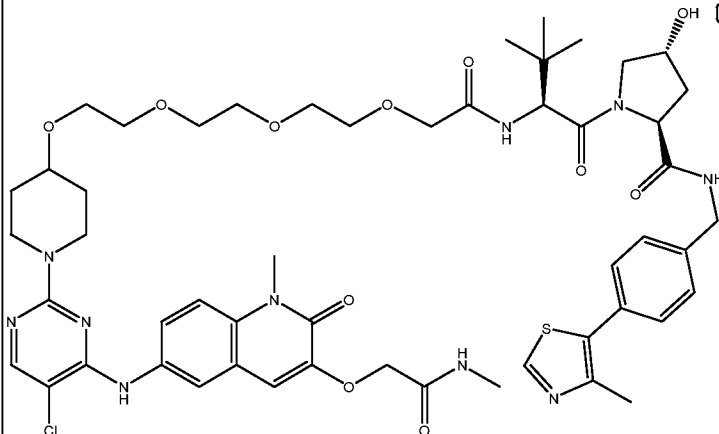
(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-
((1-(5-Хлор-4-((1-
метил-3-(2-
(метиламино)-2-
оксоэтокси)-2-оксо-1,2-
дигидрохинолин-6-
ил)амино)пиримидин-
2-ил)пиперидин-4-
ил)окси)этокси)этокси)
этокси)-4-(4-
метилтиазол-5-
ил)бензил)-4-гидрокси-
1-((S)-3-метил-2-(3-
метилизоксазол-5-
ил)бутаноил)пирролиди
н-2-карбоксамид

50



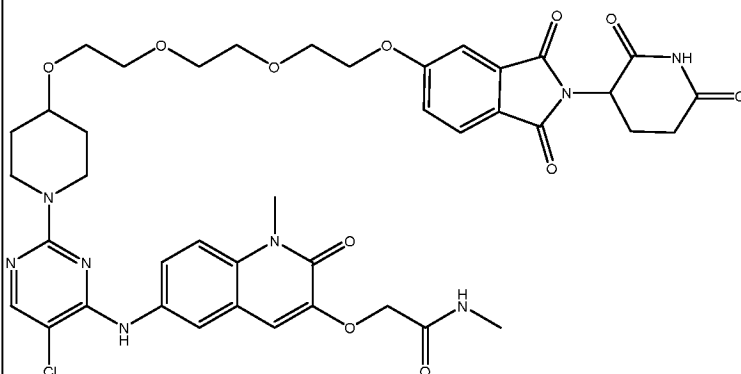
(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-
((1-(5-Хлор-4-((1-
метил-3-(2-
(метиламино)-2-
оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-
дигидрохинолин-6-
ил)амино)пиримидин-
2-ил)пиперидин-4-
ил)окси)этоксид)этоксид)
этоксид)-4-(4-
метилтиазол-5-
ил)бензил)-4-гидрокси-
1-((R)-3-метил-2-(3-
метилизоксазол-5-
ил)бутаноил)пирролиди
н-2-карбоксамид

51



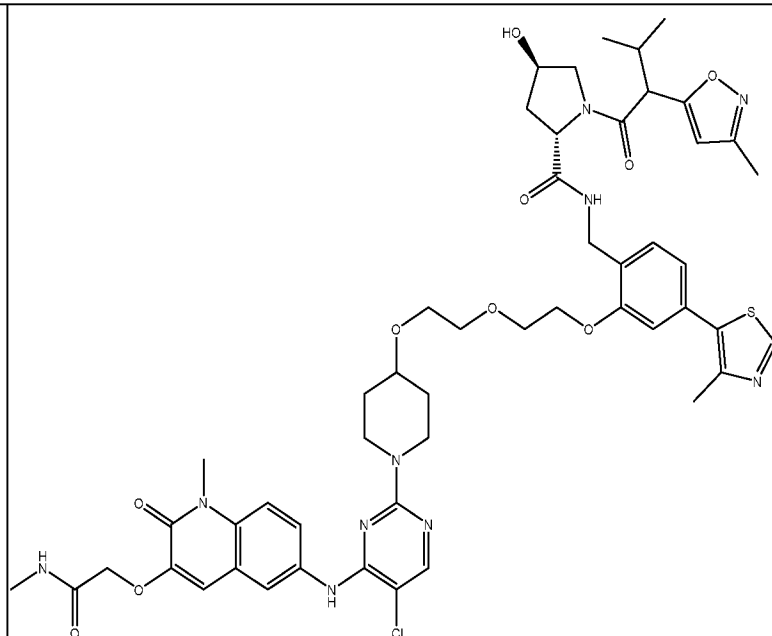
(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-
Бутил)-14-((1-(5-хлор-
4-((1-метил-3-(2-
(метиламино)-2-
оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-
дигидрохинолин-6-
ил)амино)пиримидин-
2-ил)пиперидин-4-
ил)окси)-4-оксо-6,9,12-
триокса-3-
азатетрадеcanoил)-4-
гидрокси-N-(4-(4-
метилтиазол-5-
ил)бензил)пирролидин-
2-карбоксамид

52



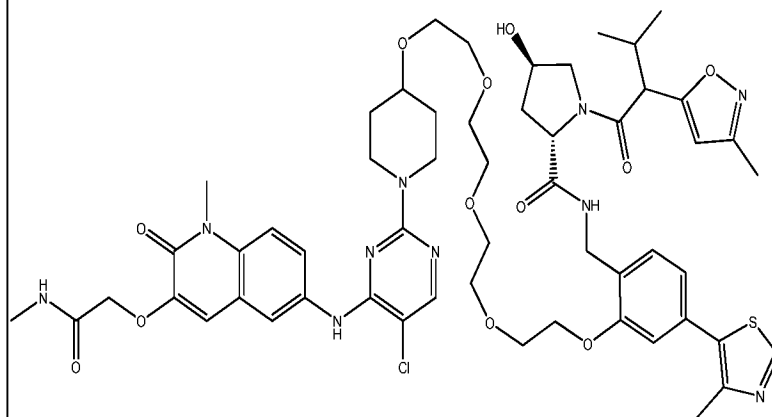
2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-
(2-(2-((2-(2,6-
диоксопиперидин-3-
ил)-1,3-
диоксоизоиндолин-5-
ил)окси)этоксид)этоксид)
этоксид)пиперидин-1-
ил)пиримидин-4-
ил)амино)-1-метил-2-
оксо-1,2-
дигидрохинолин-3-
ил)окси)-N-
метилацетамид

53



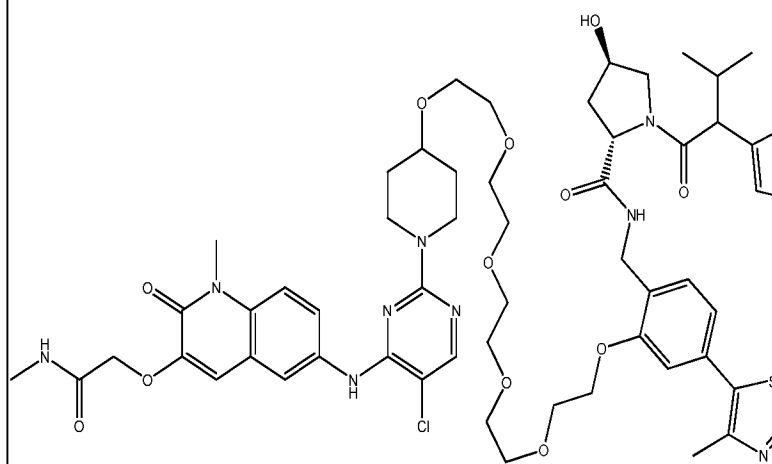
(2S,4R)-N-(2-(2-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этоксид)этоксид)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид

54

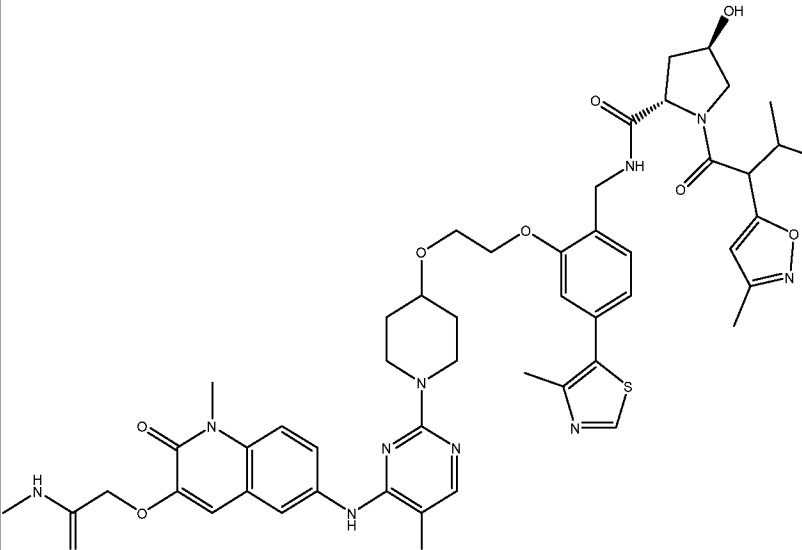
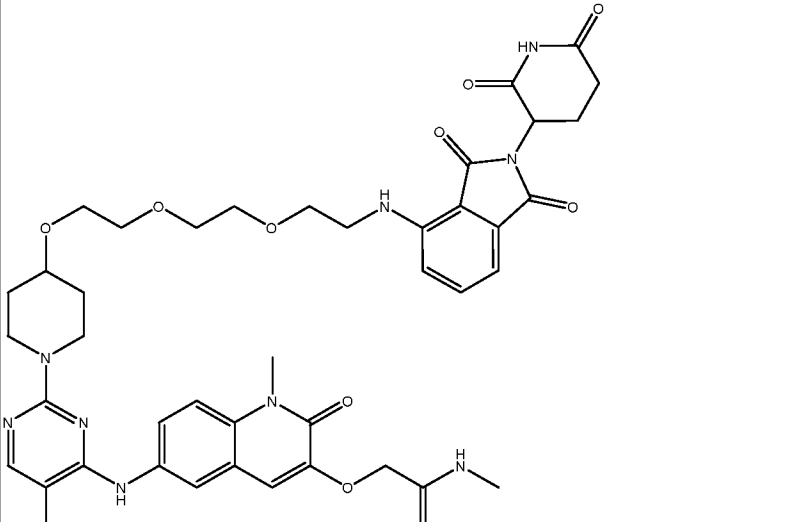
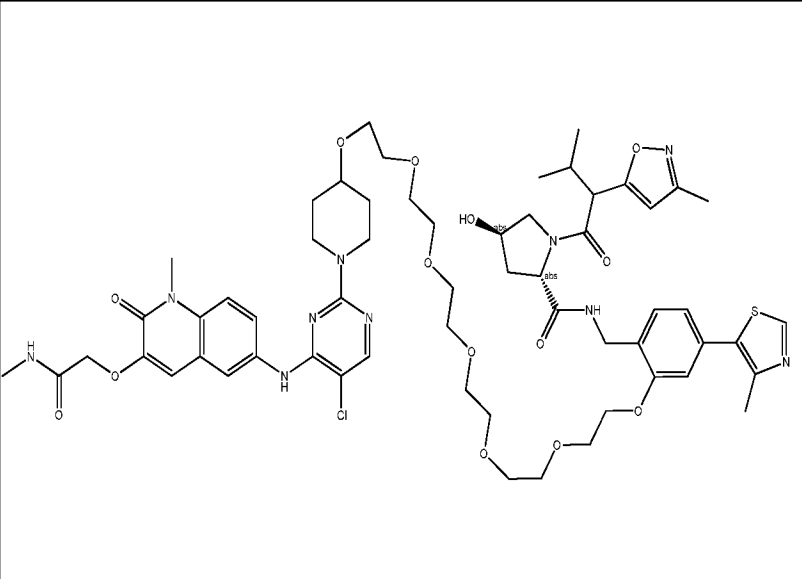


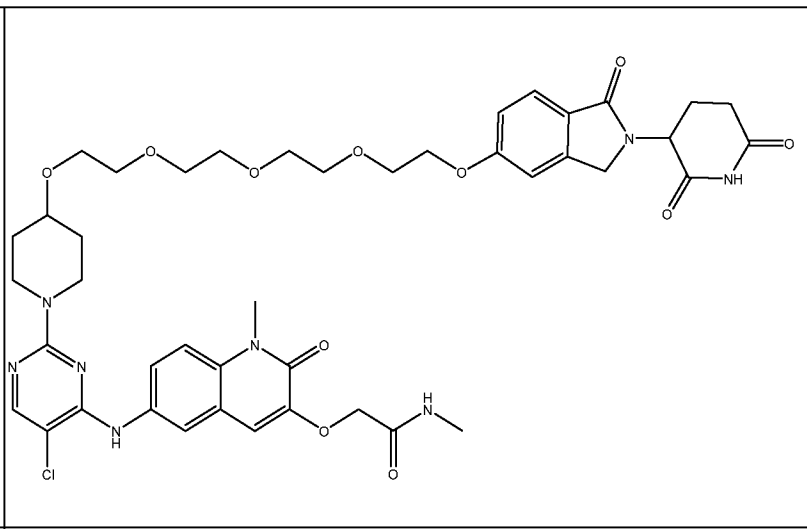
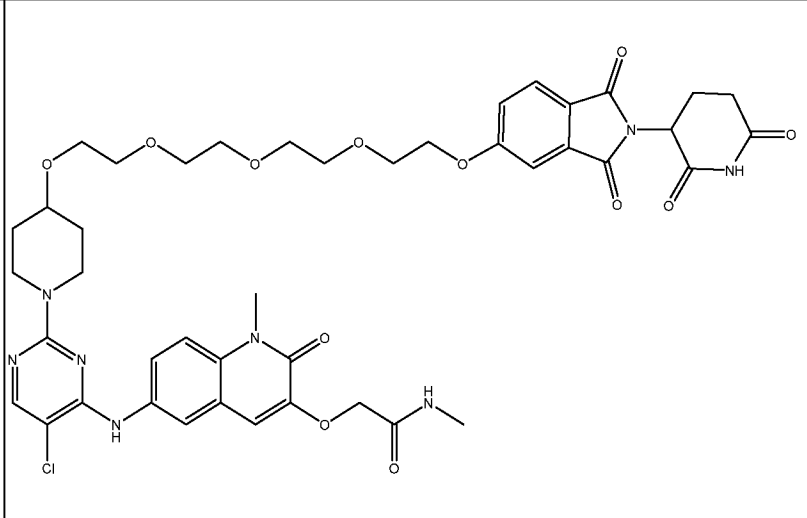
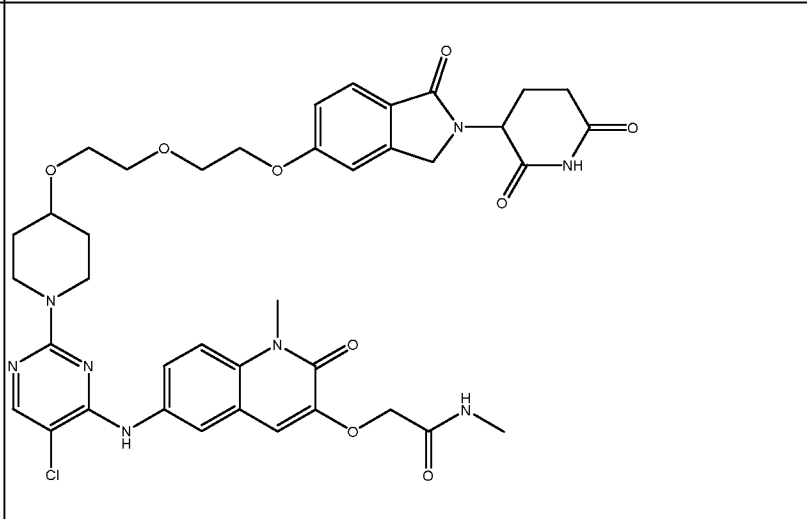
(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этоксид)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид

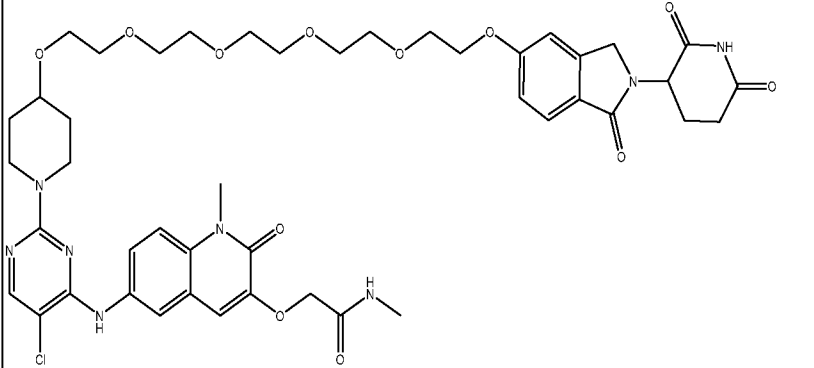
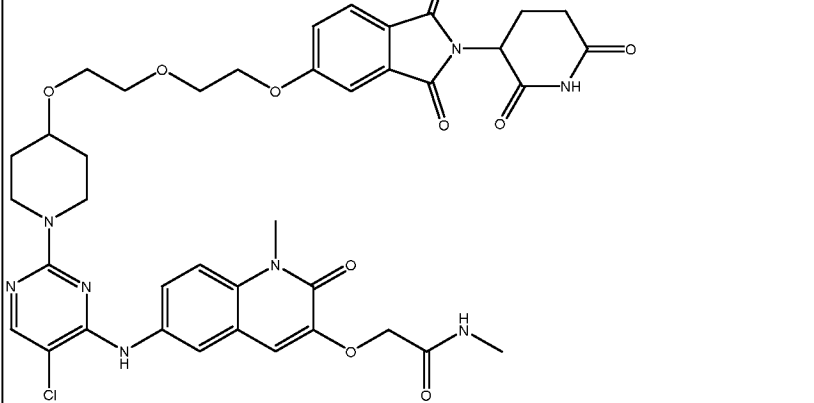
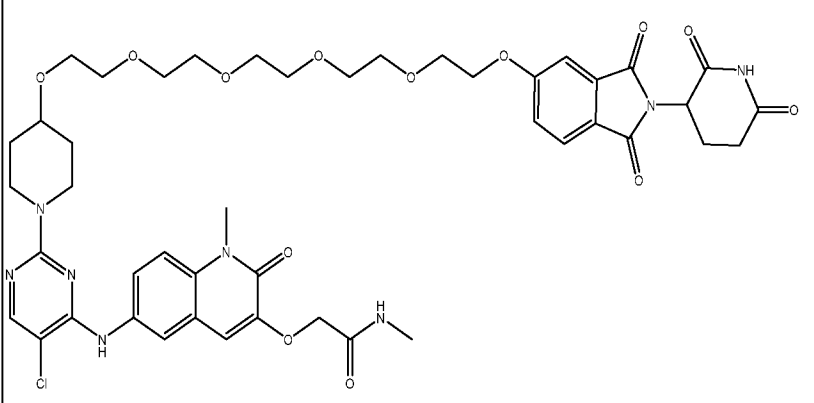
55



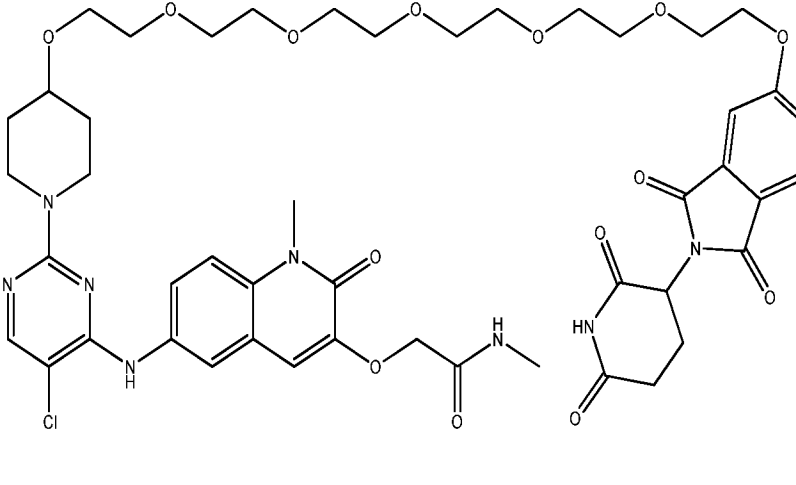
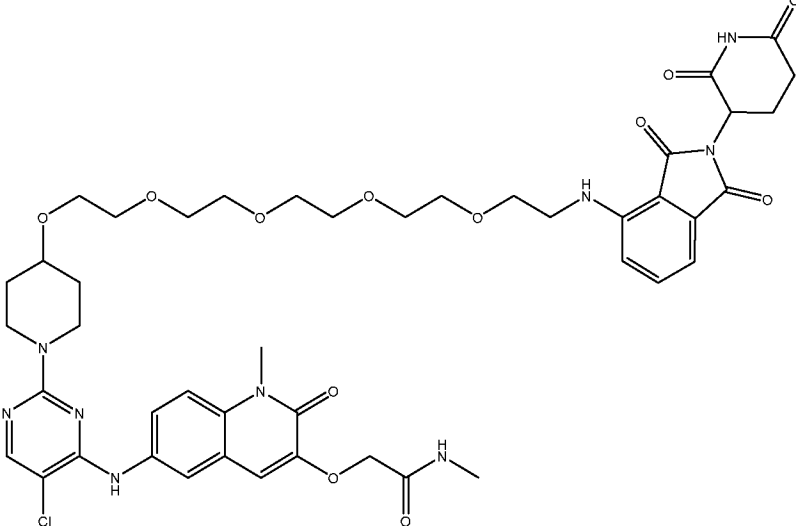
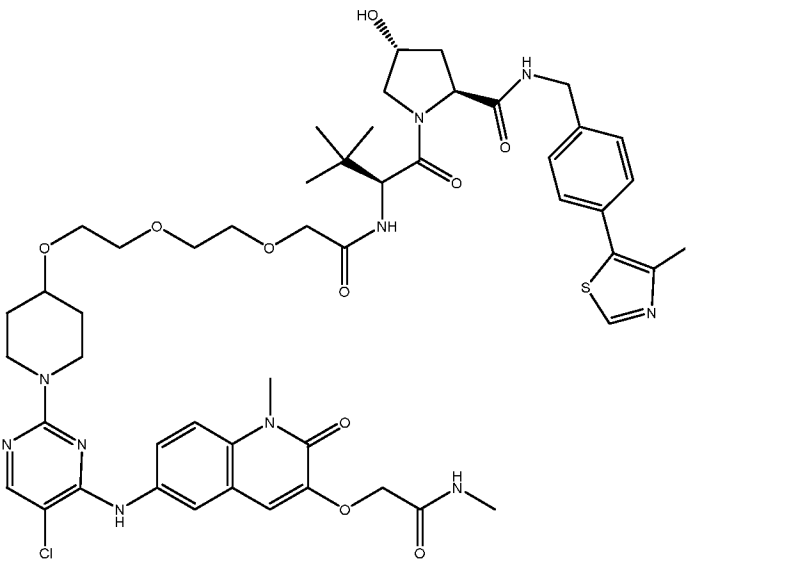
2S,4R)-N-(2-((14-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид

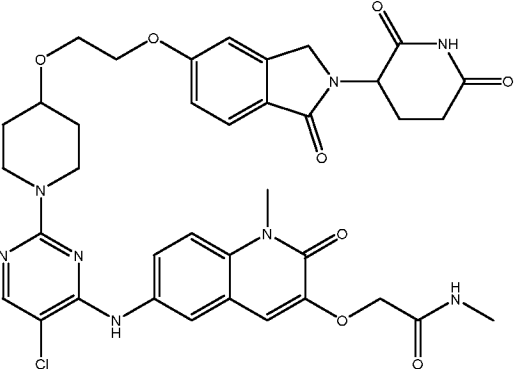
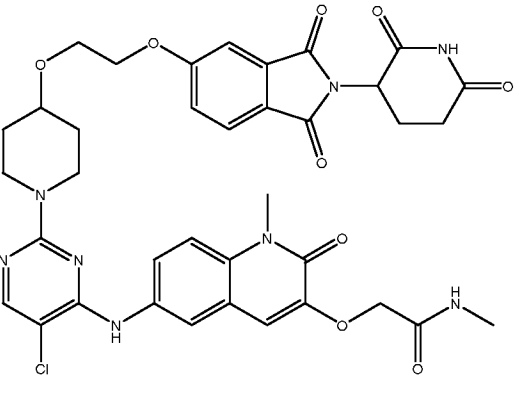
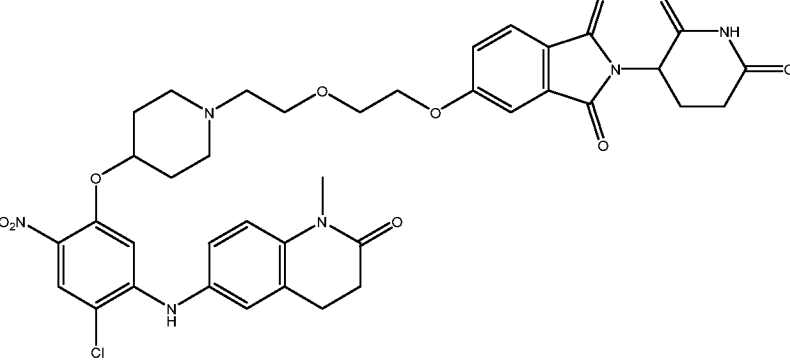
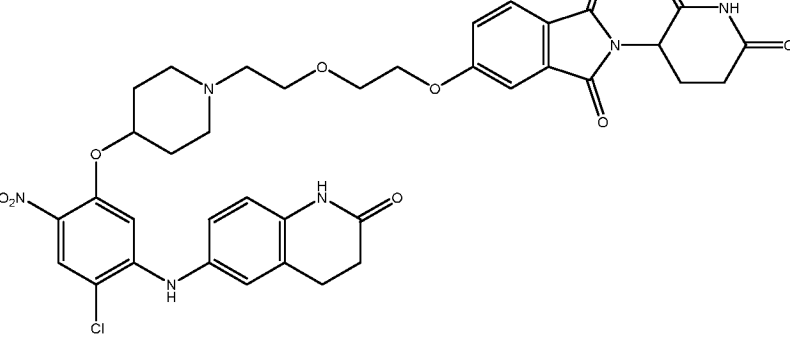
56		<p>(2S,4R)-N-(2-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этокси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид</p>
57		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
58		<p>(2S,4R)-N-(2-((17-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид</p>

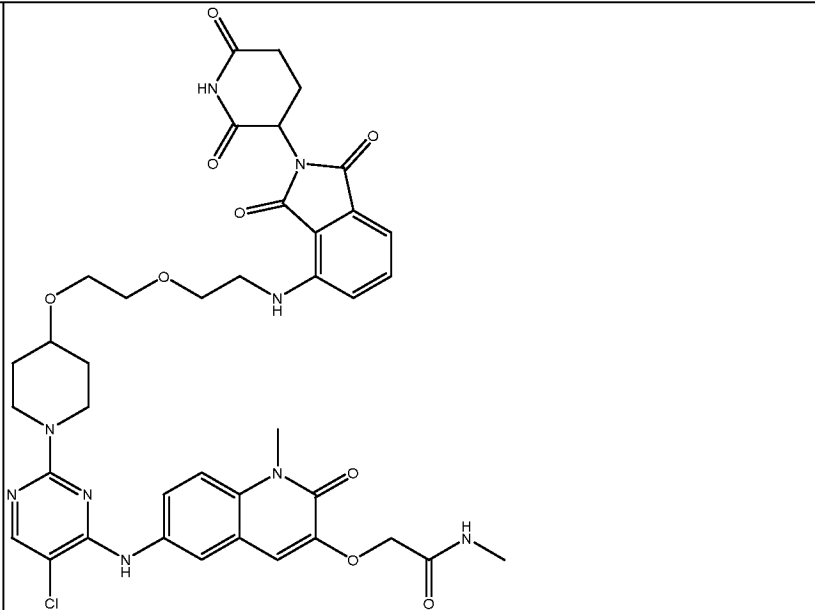
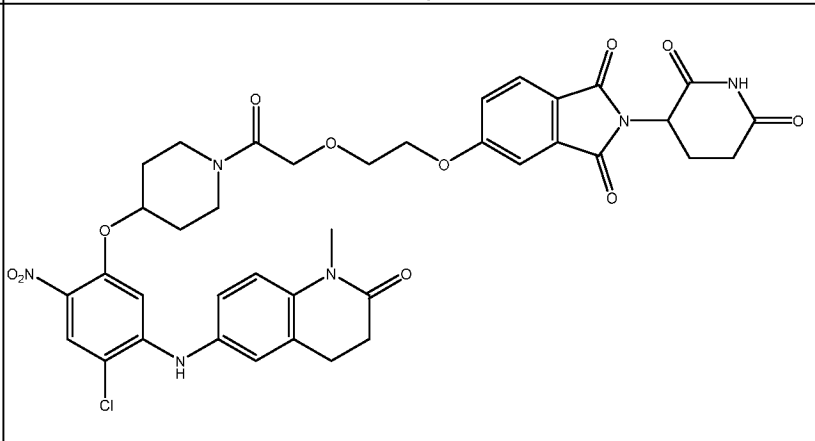
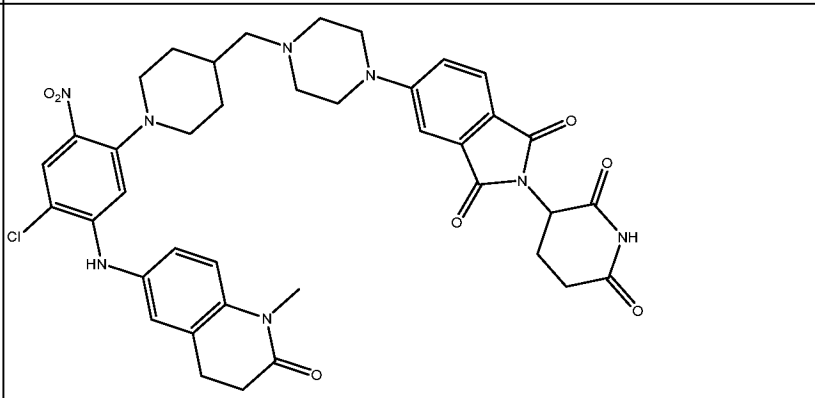
59		2-(((6-(((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
60		2-(((6-(((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
61		2-(((6-(((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

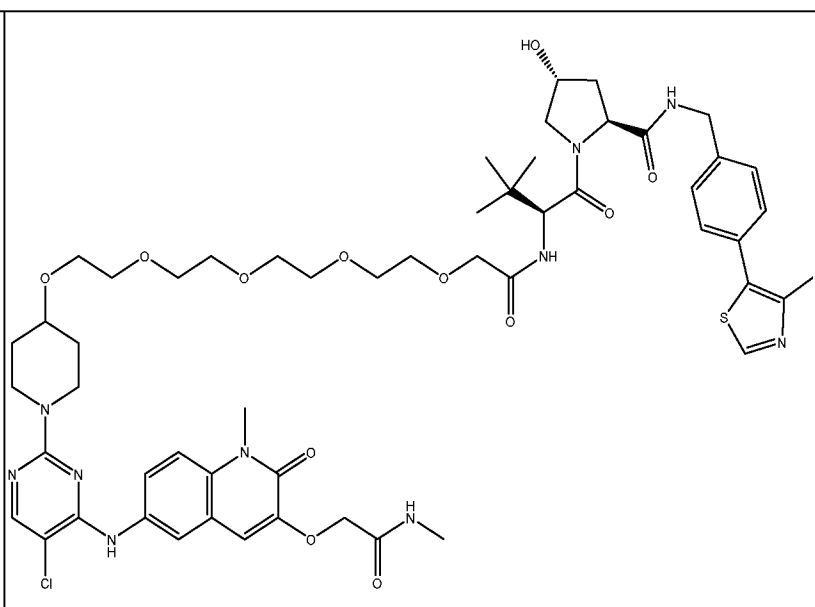
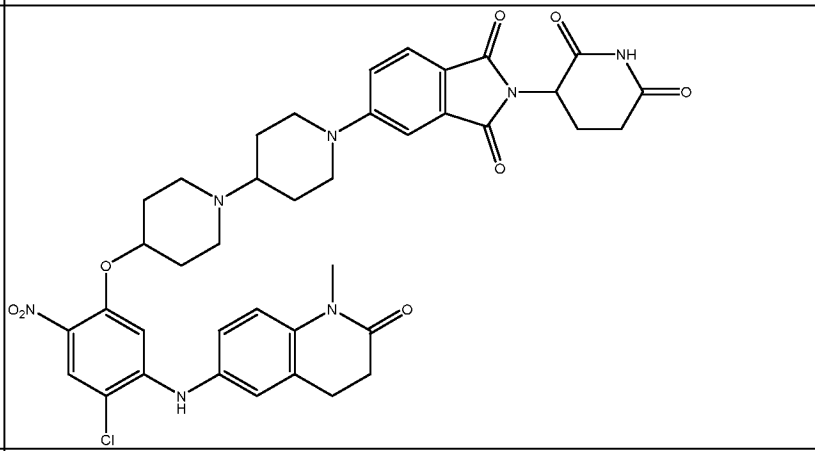
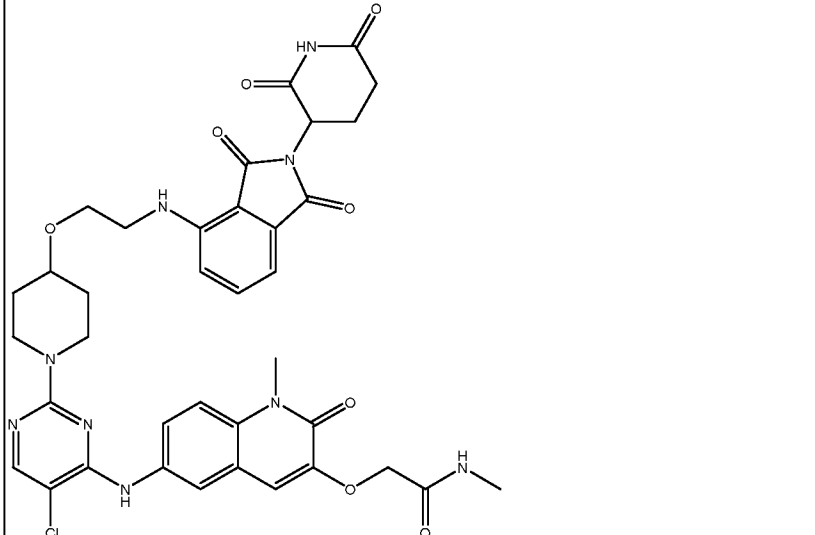
62		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
63		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс)этокс)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
64		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

<p>65</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс)этокс)этокс)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>66</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокс)этокс)этокс)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>67</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((17-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

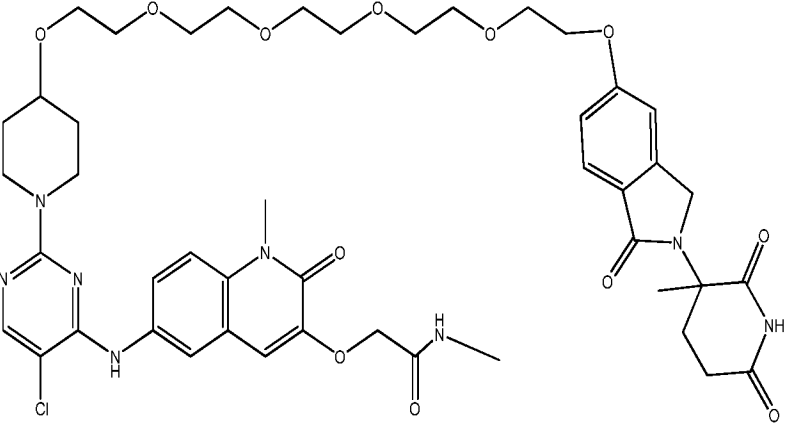
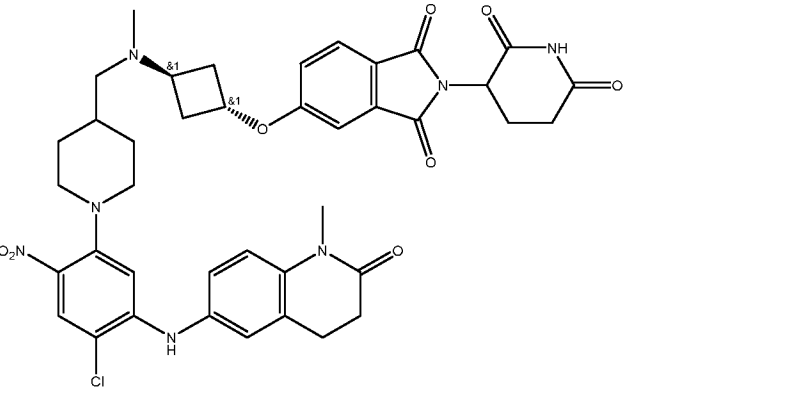
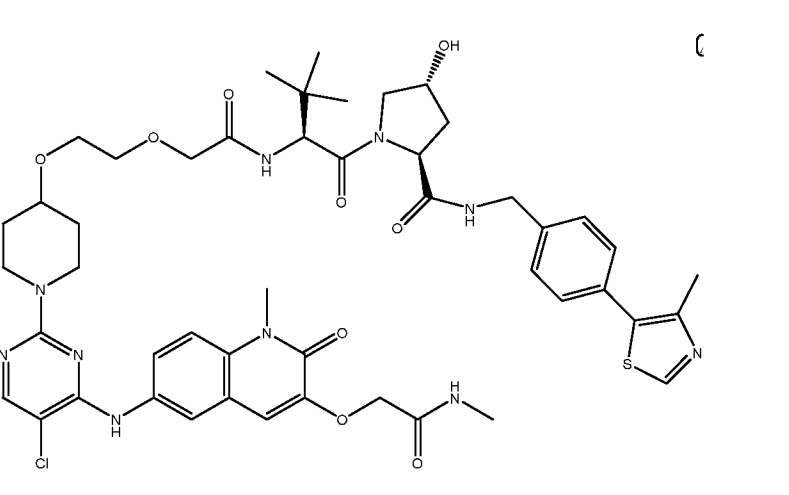
68		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((17-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
69		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
70		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этокси)этокси)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид

71		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
72		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
73		5-(2-(2-(4-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)этокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
74		5-(2-(2-(4-(4-Хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)этокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

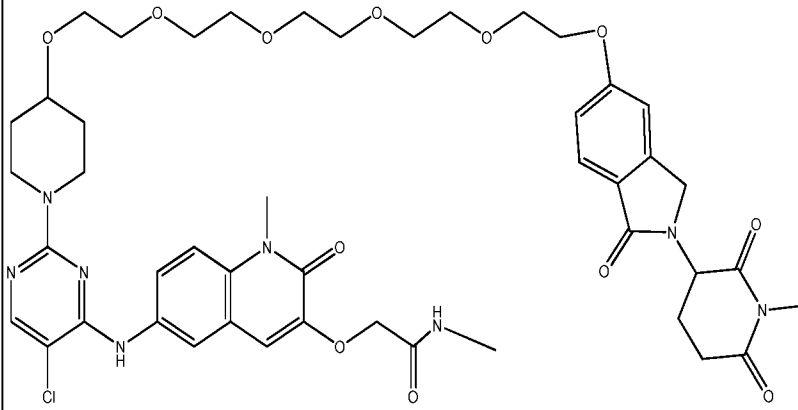
75		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
76		5-(2-(2-(4-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)амино)-2-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
77		5-(4-((1-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

78		(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-17-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-4-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азагептадеканойл)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид
79		5-(4-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенокси)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
80		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

81		<p>2-(((6-((5-Хлор-2-(4-((17-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
82		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-20-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-4-оксо-6,9,12,15,18-пентаокса-3-азайкозаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид</p>
83		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-23-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-4-оксо-6,9,12,15,18,21-гексаокса-3-азатрикозаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид</p>

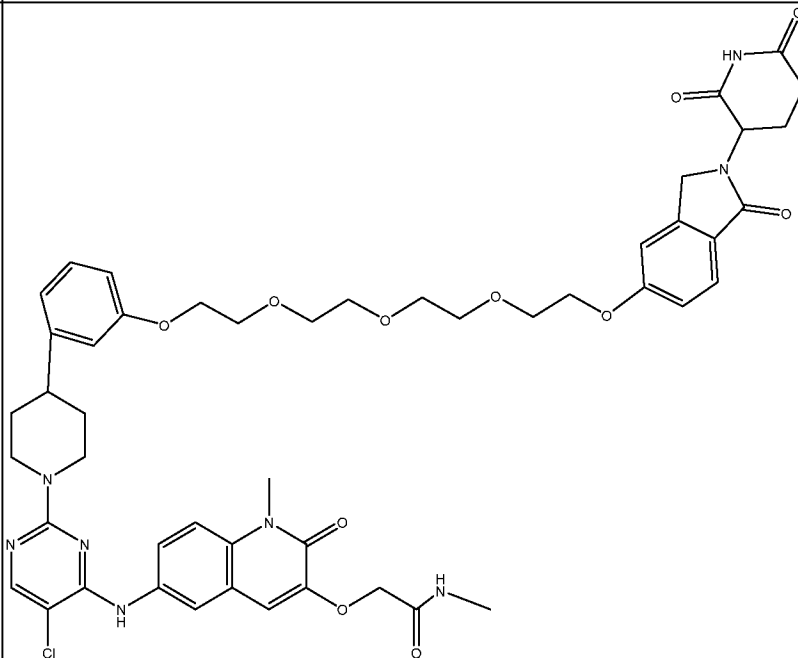
84		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-((14-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
85		5-((1r,3r)-3-(((1-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
86		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этокси)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид

87



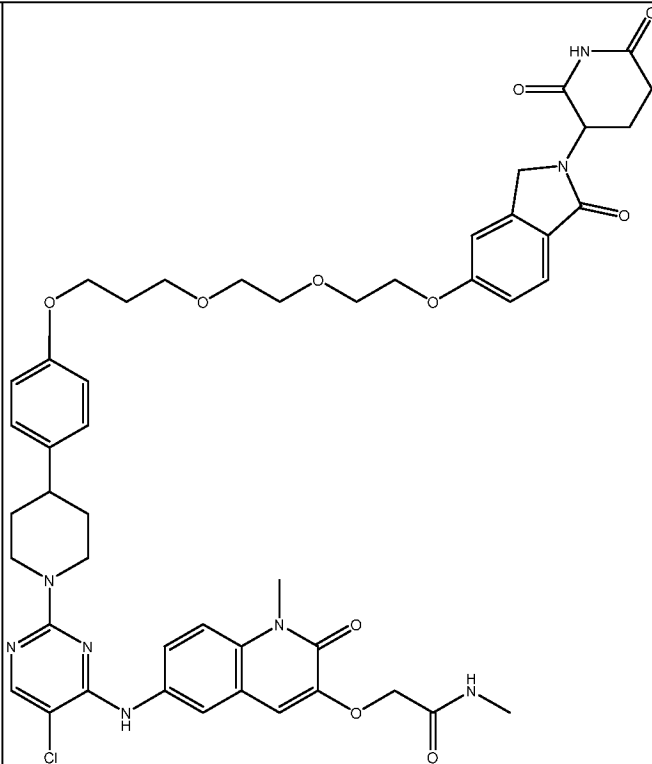
2-((6-((5-Хлор-2-(4-
((14-((2-(1-метил-2,6-
диоксопиперидин-3-
ил)-1-оксоизоиндолин-
5-ил)окси)-3,6,9,12-
тетраоксатетрадецил)ок-
си)пиперидин-1-
ил)пиридин-4-
ил)амино)-1-метил-2-
оксо-1,2-
дигидрохинолин-3-
ил)окси)-N-
метилацетамид

88



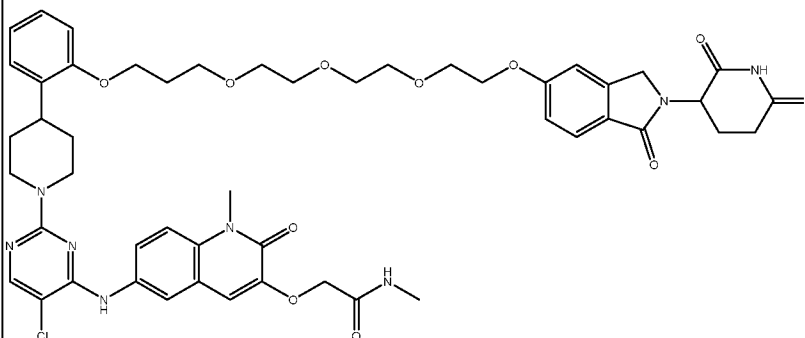
2-((6-((5-Хлор-2-(4-(3-
(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-
диоксопиперидин-3-
ил)-1-оксоизоиндолин-
5-
ил)окси)этокси)этокси)
этокси)этокси)фенил)п-
иперидин-1-
ил)пиридин-4-
ил)амино)-1-метил-2-
оксо-1,2-
дигидрохинолин-3-
ил)окси)-N-
метилацетамид

89



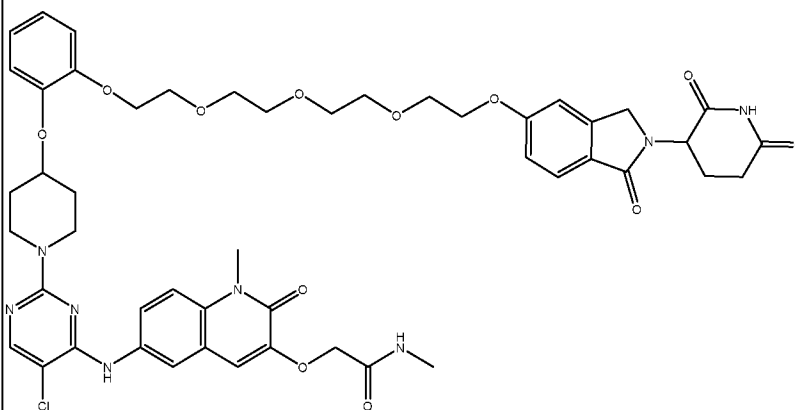
2-((6-((5-Хлор-2-(4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этоксид)этоксид)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

90

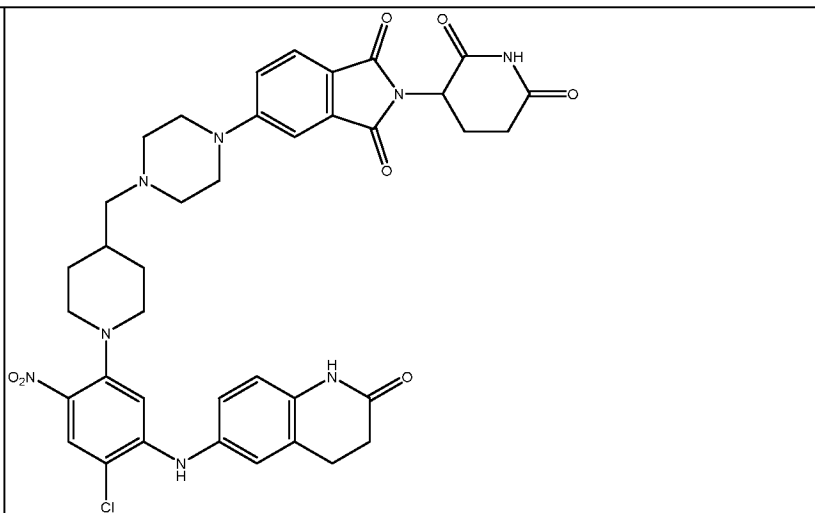
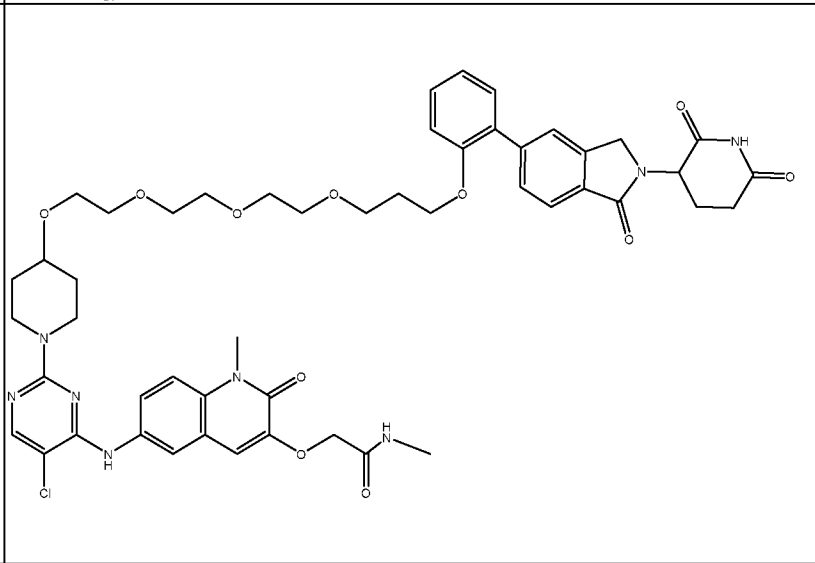
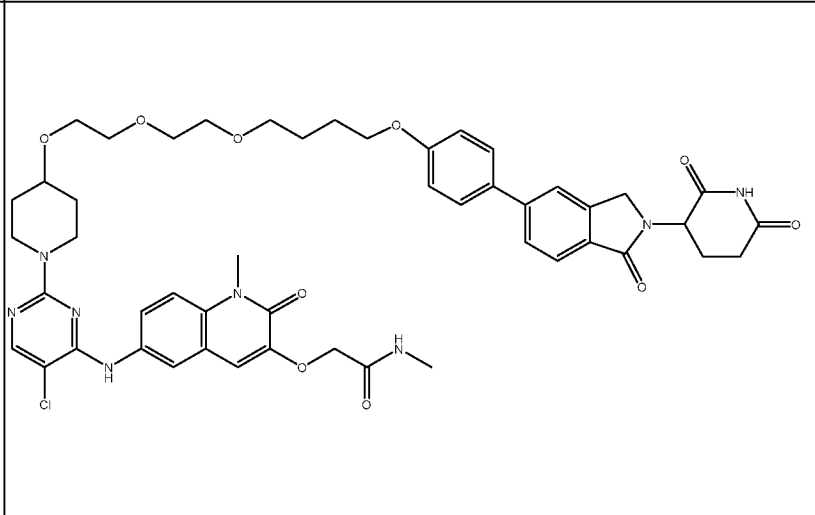


2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

91



2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этоксид)фенокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

92		5-(4-((1-(4-Хлор-2-нитро-5-((2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
93		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(3-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пропокси)этоксид)этоксид)этоксид)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
94		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)бутоксид)этоксид)этоксид)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

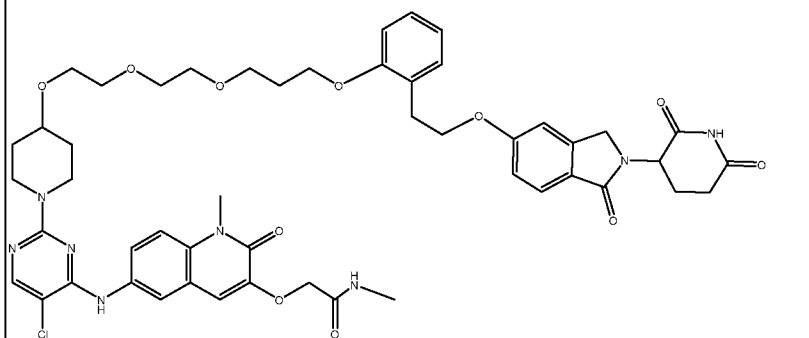
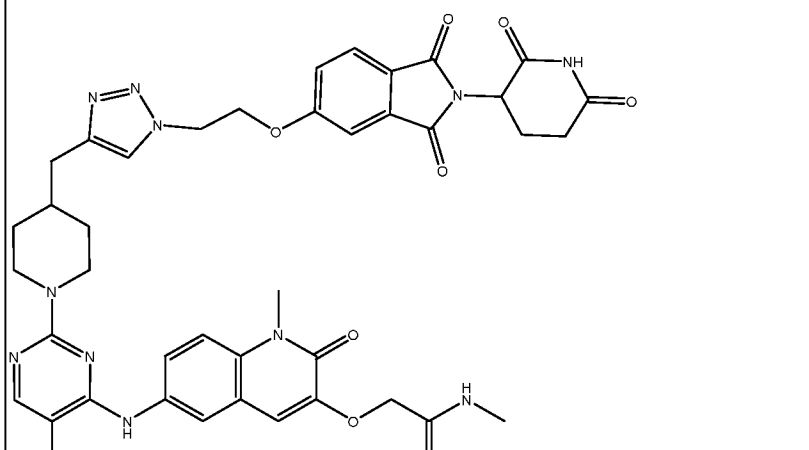
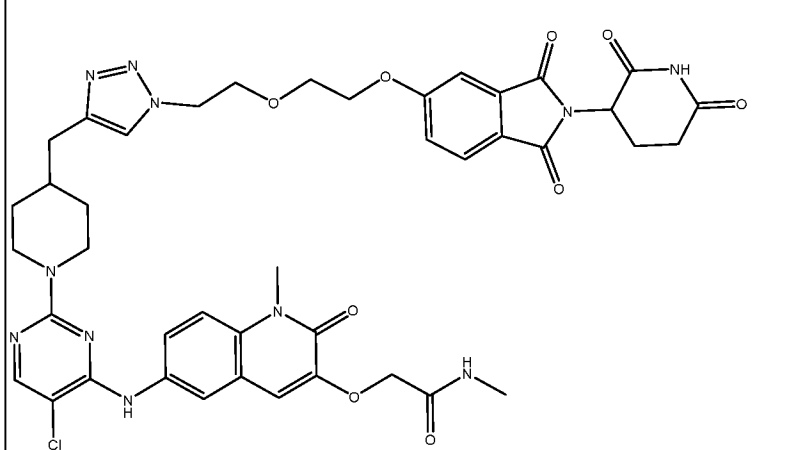
<p>95</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(3-(4-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)бутокси)фенокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>96</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)пропокси)фенокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>97</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этокси)метил)бензил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

<p>98</p>		<p>3-(5-((14-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
<p>99</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид</p>
<p>100</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)фенокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>101</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(((1r,4r)-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)циклогексил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-</p>

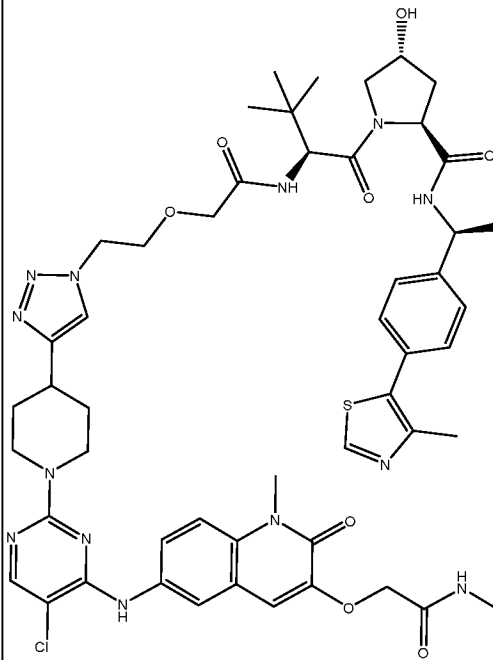
		дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
102		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(((1s,4s)-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)циклогексил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
103		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
104		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

105		3-(5-((14-((1-(4-Хлор-5-((1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино)-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
106		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
107		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

<p>108</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-17-(4-(1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азагептадеканойл)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>
<p>109</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)этокси)этоксис)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>110</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)фенокси)этокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

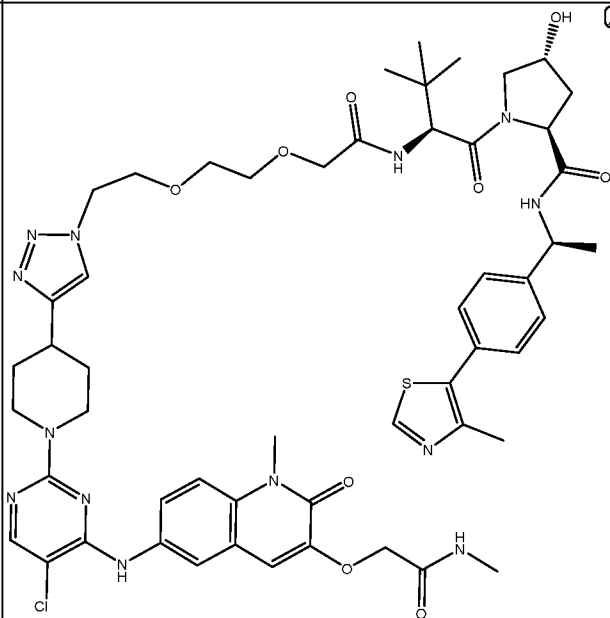
111		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)фенокси)пропокси)этокси)этоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
112		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
113		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

114



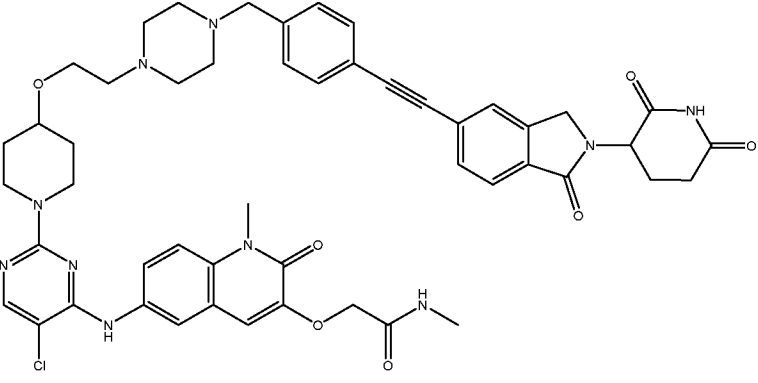
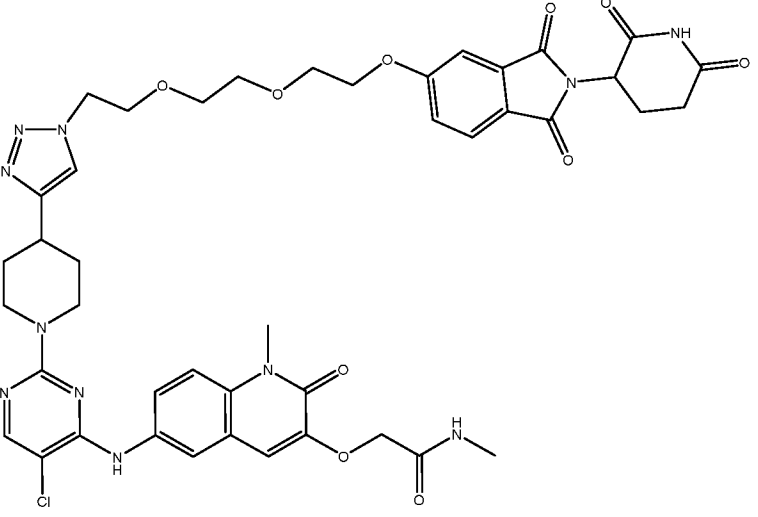
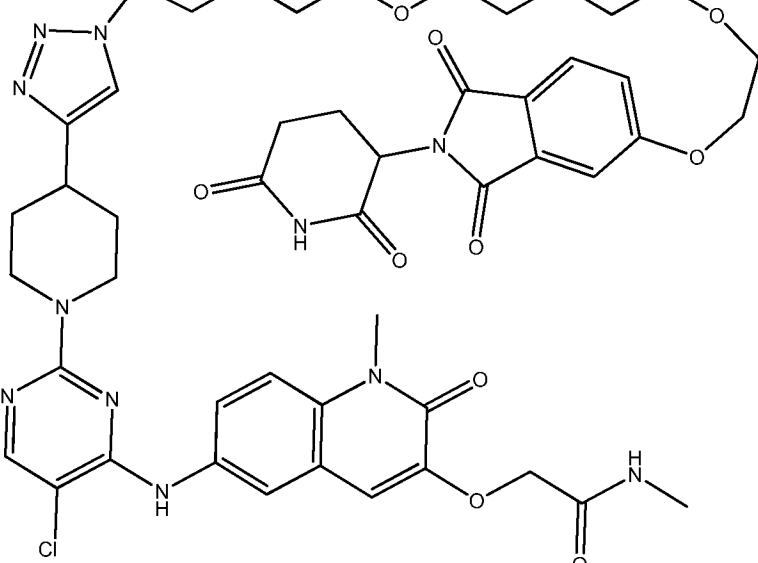
(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

115

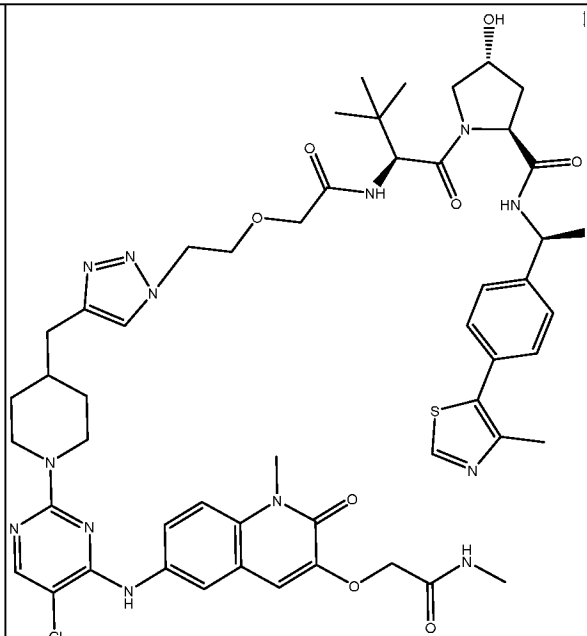


(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)этокси)ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

<p>116</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-14-(4-(1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокс)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадеcanoил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>
<p>117</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-20-(4-(1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокс)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-6,9,12,15,18-пентаокса-3-азайкозаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>
<p>118</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс)этокс)этокс)бензил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

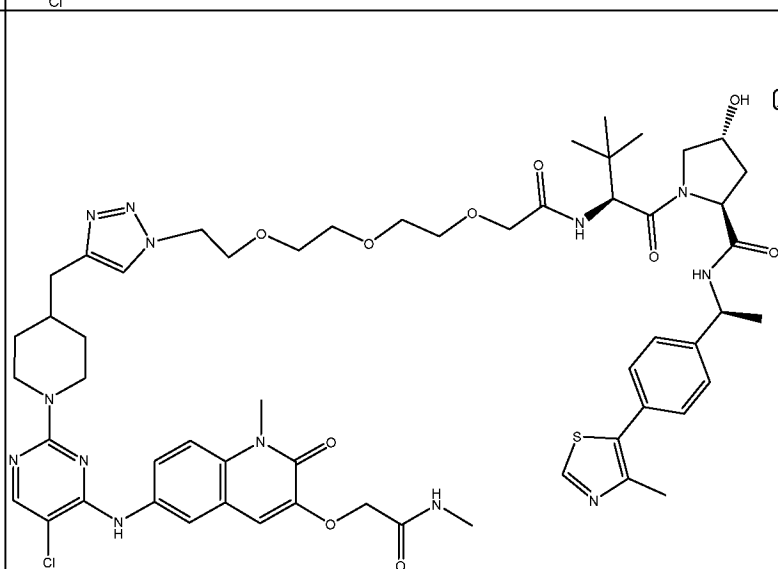
119		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)бензил)пиперазин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
120		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
121		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

122



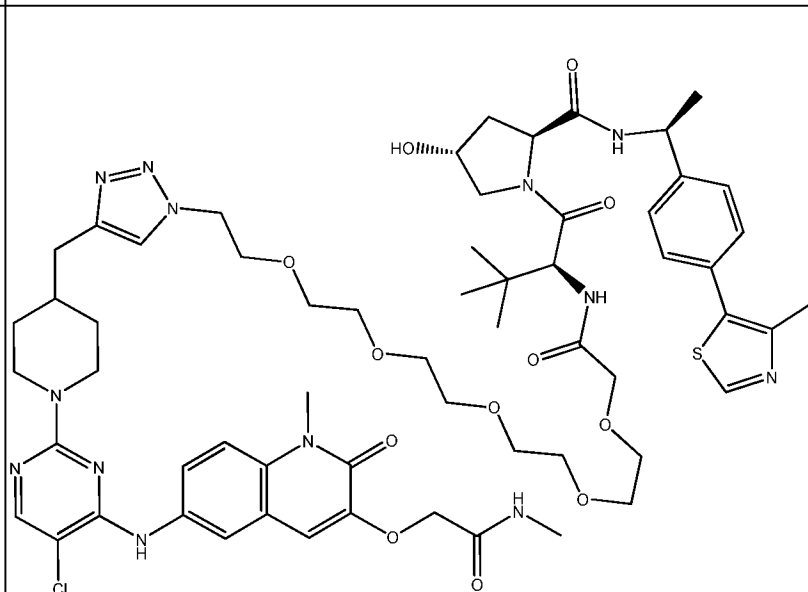
(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

123

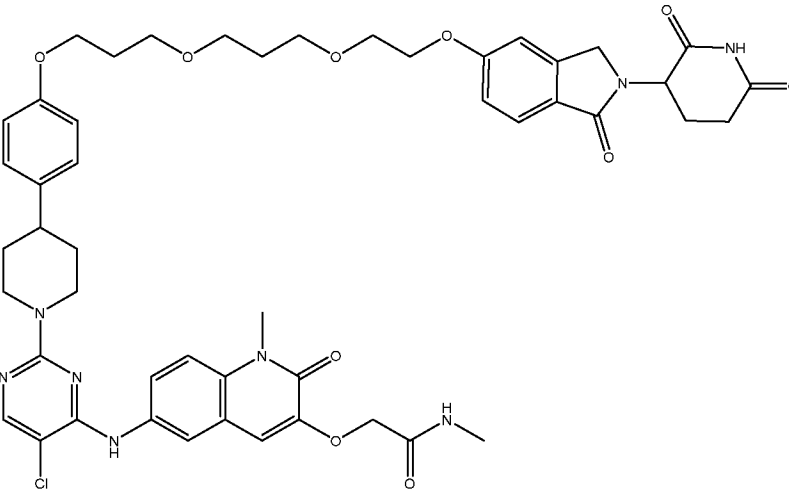
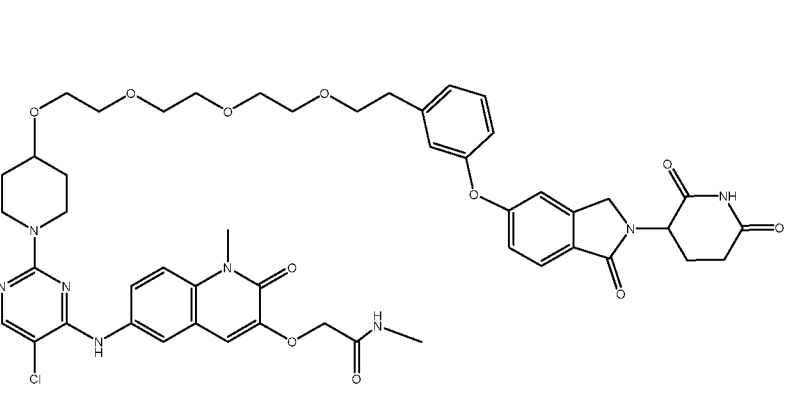
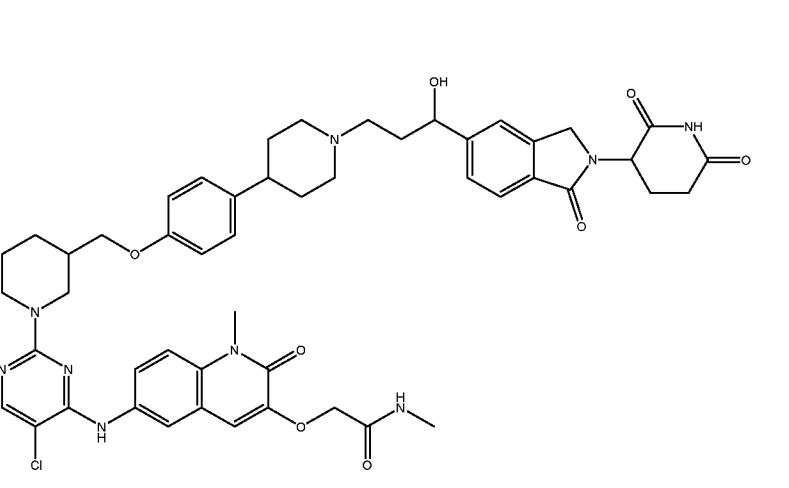


(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-14-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадеcanoил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

124



(2S,4R)-1-((S)-2-(трет-Бутил)-20-(4-((1-(5-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксо-6,9,12,15,18-пентаокса-3-азайкозаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

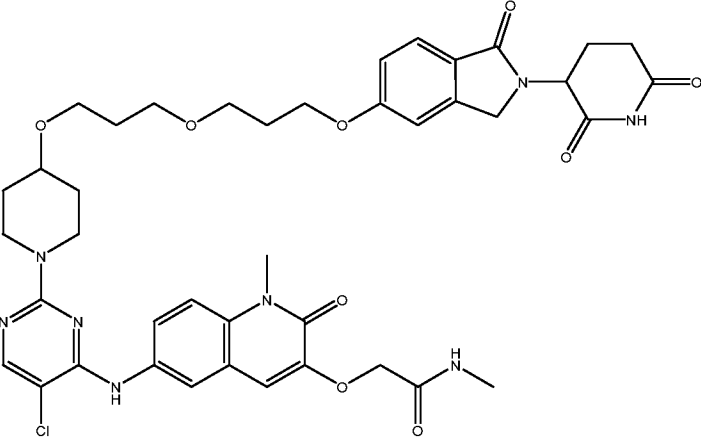
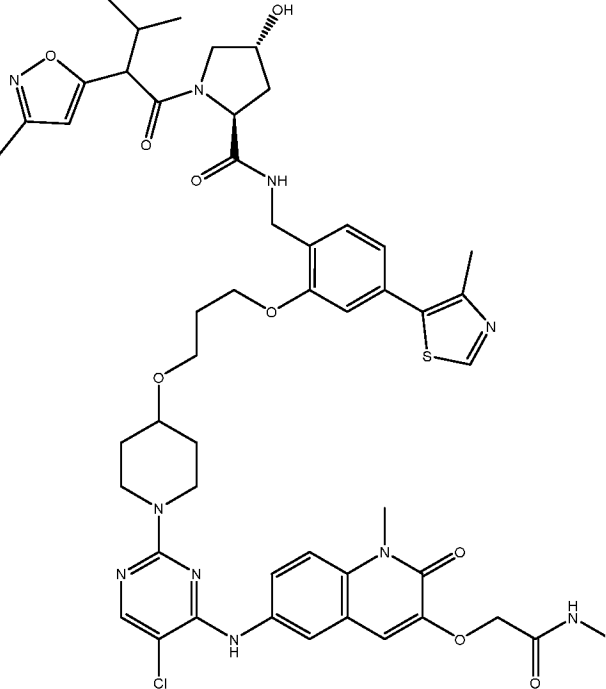
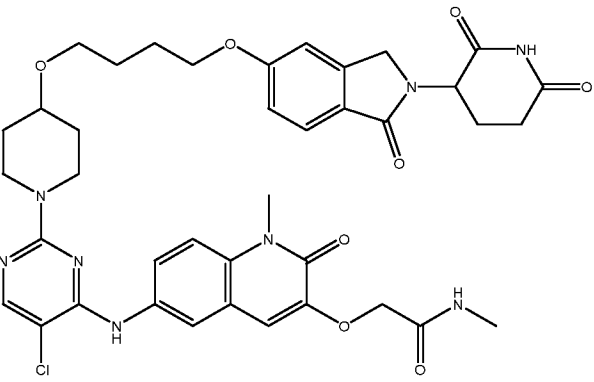
125		2-(((6-(((5-Хлор-2-(4-(4-(3-(3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)пропокси)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
126		2-(((6-(((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)фенетокси)этокси)этокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
127		2-(((6-(((5-Хлор-2-(3-((4-(1-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

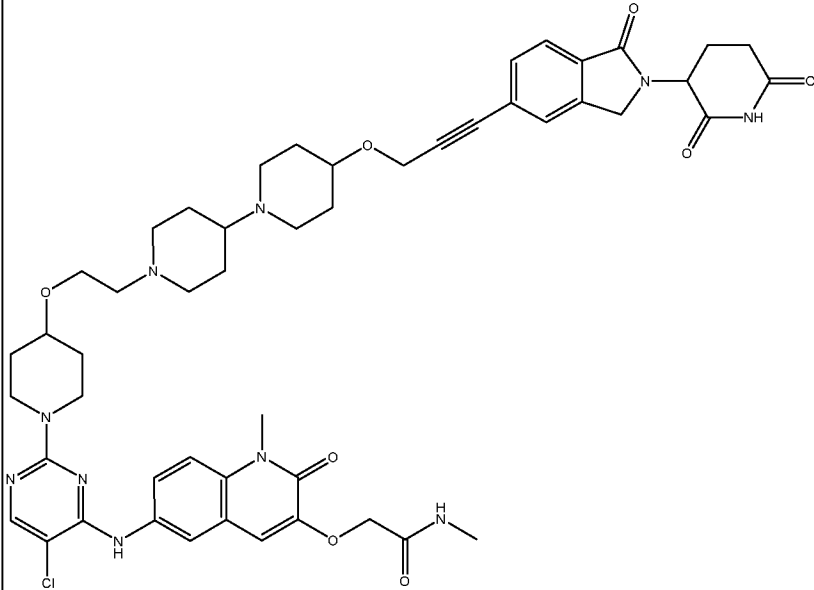
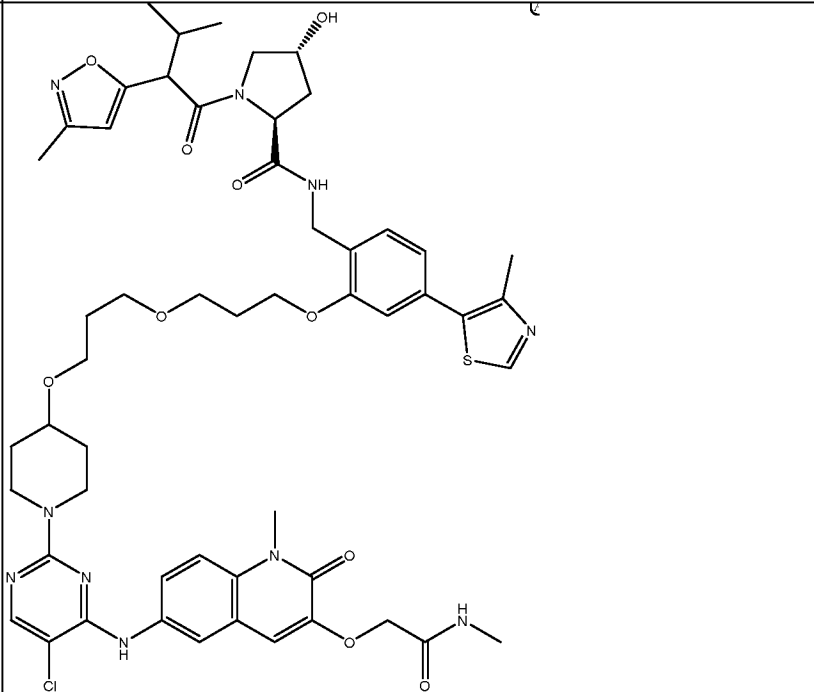
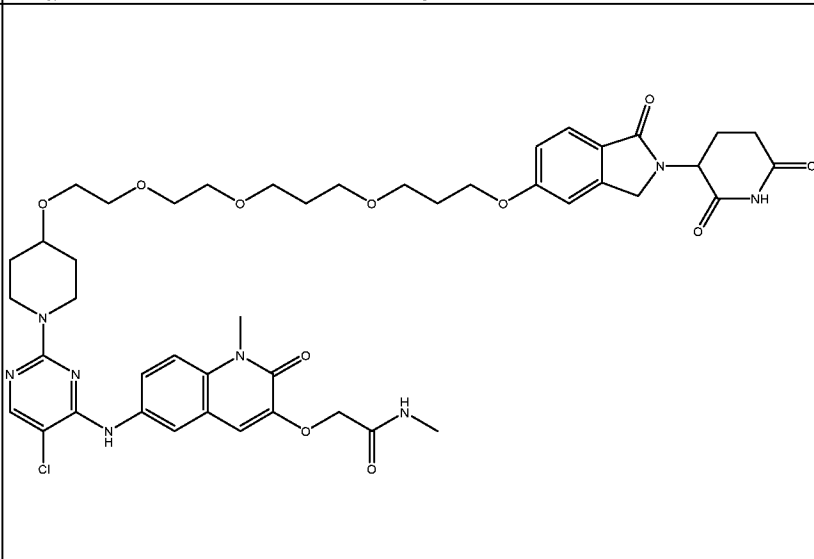
128		3-(5-(4-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
129		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
130		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

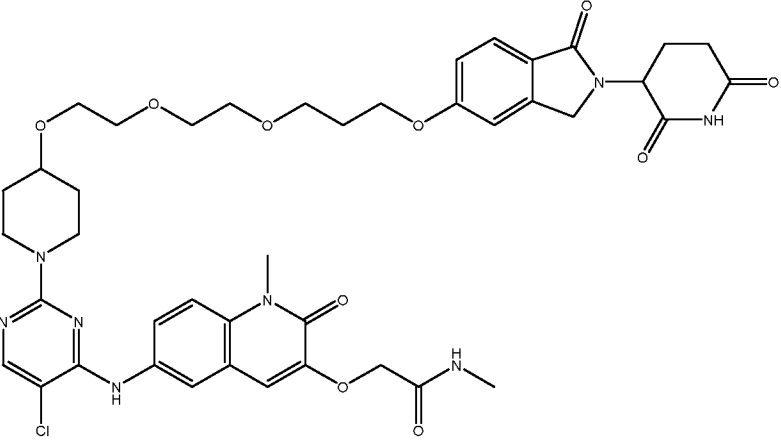
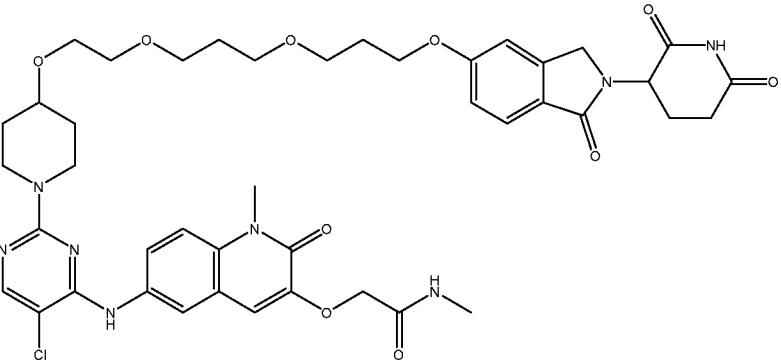
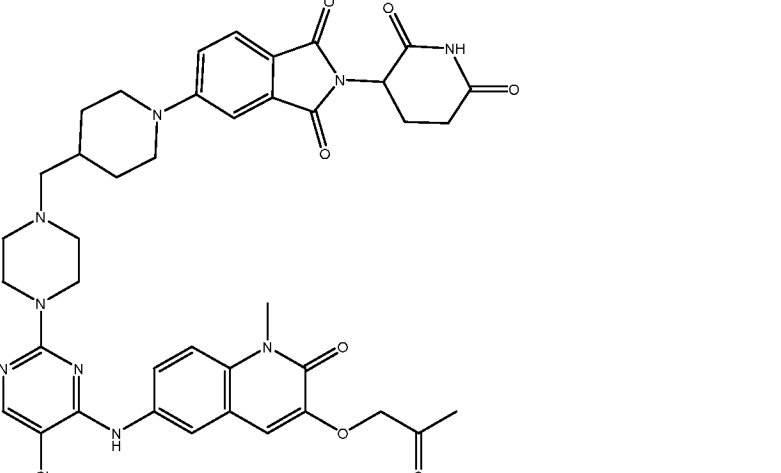
<p>131</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этоксид)этоксид)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>132</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>133</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксид)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этоксид)этоксид)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>

<p>134</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)фенокси)этокс и)этокс и)этокс и)этокс и)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>135</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-((4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)бензил)окси)эт окс и)этокс и)этокс и)пип еридин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>136</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((2-(4-(2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)этокс и)этокс и) бутокси)бензил)окси)п ип еридин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

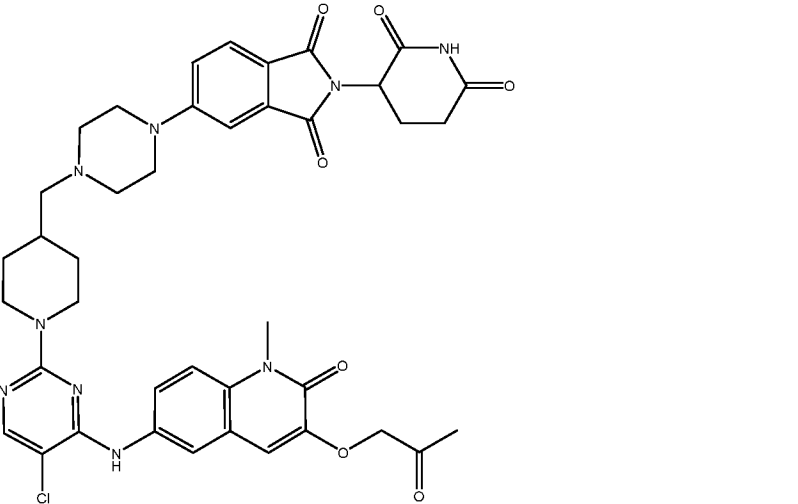
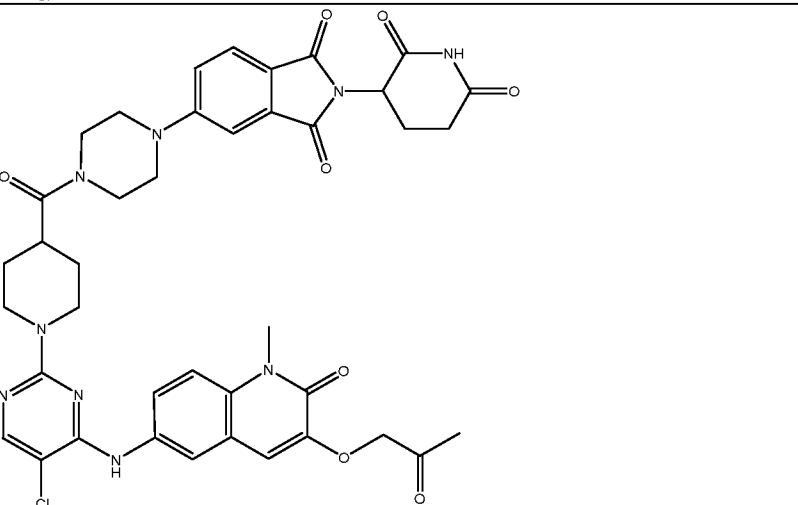
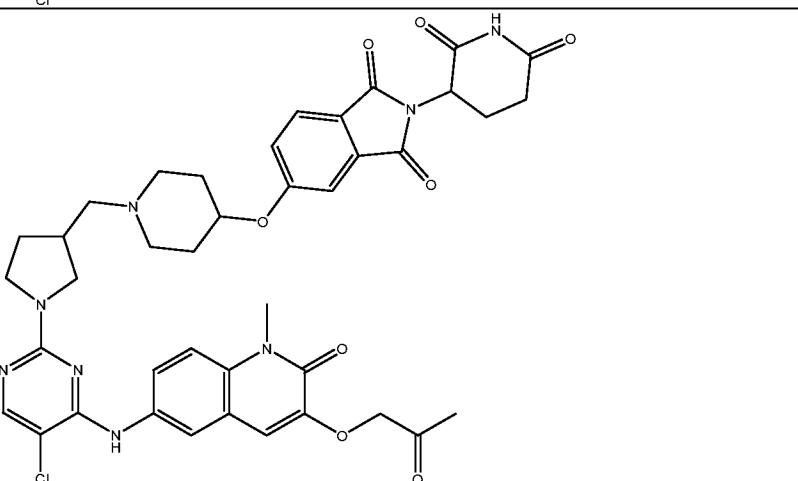
137		3-(5-(4-(3-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
138		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-((1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
139		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

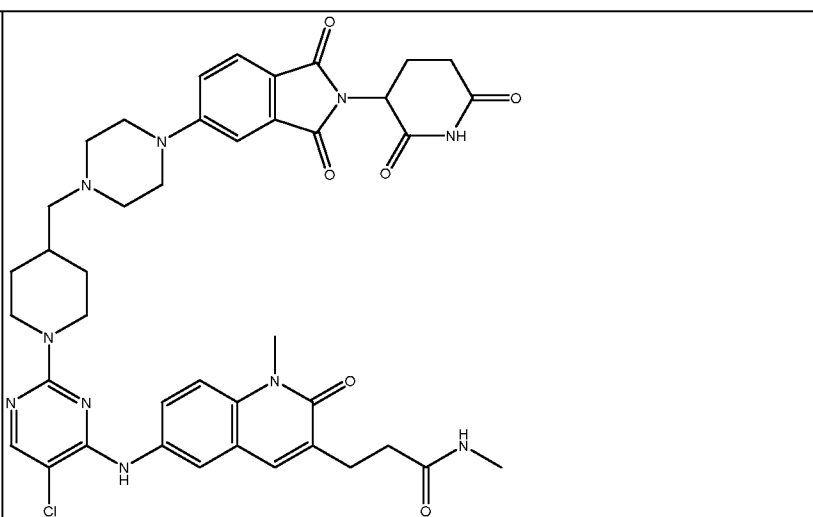
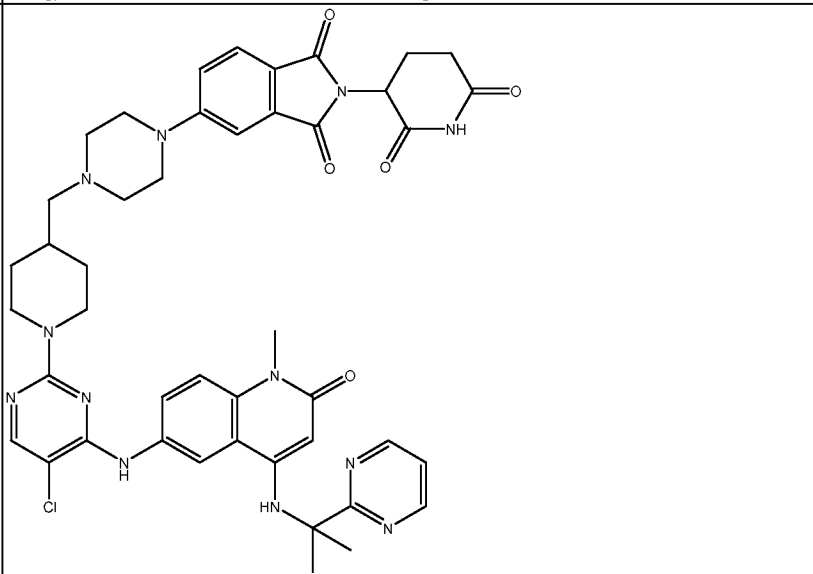
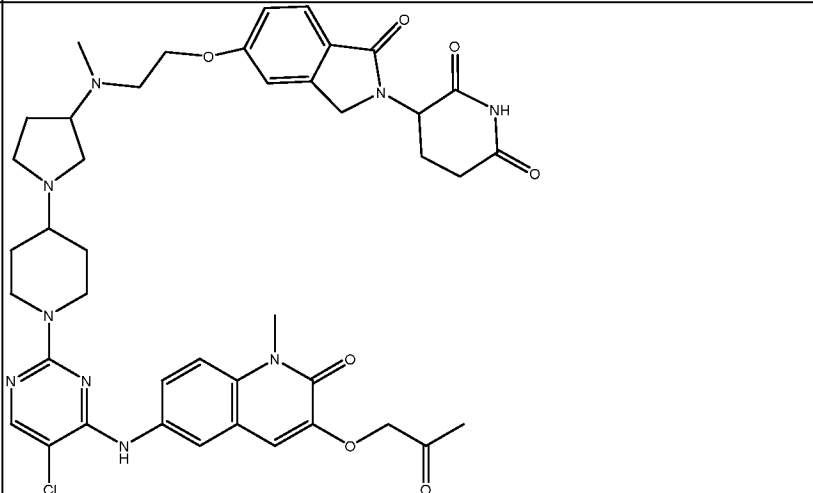
140		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)пропокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
141		(2S,4R)-N-(2-(3-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)пропокси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид
142		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)бутокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

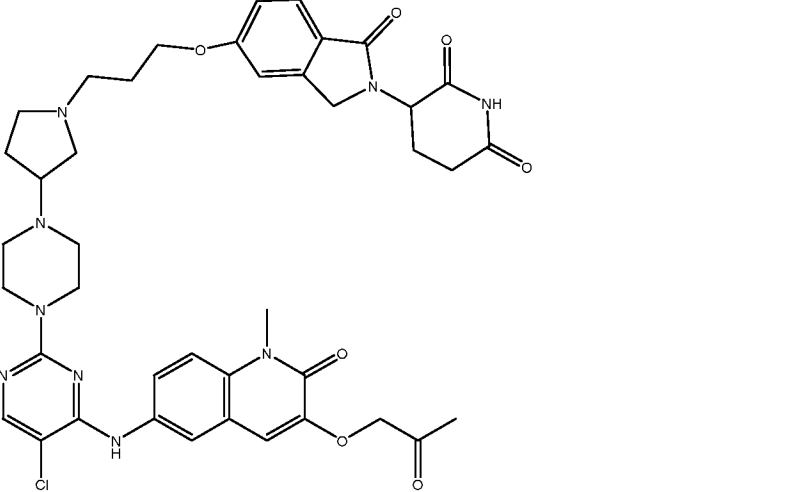
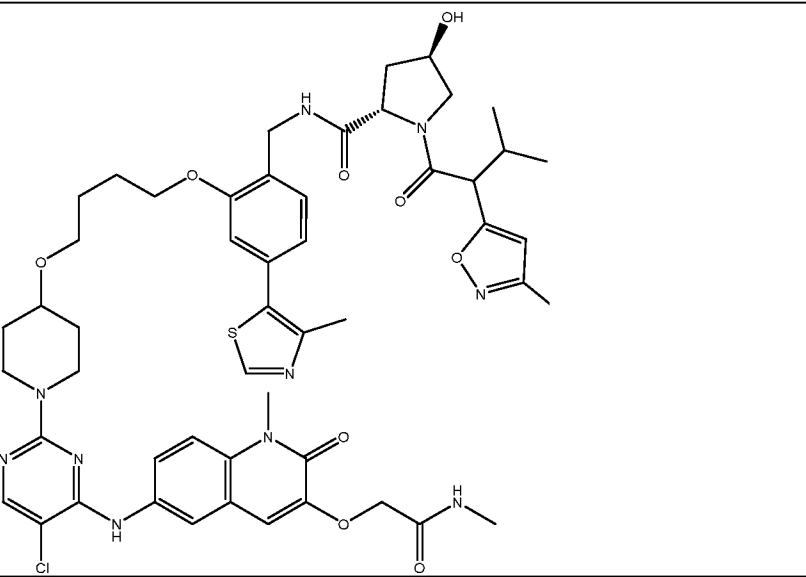
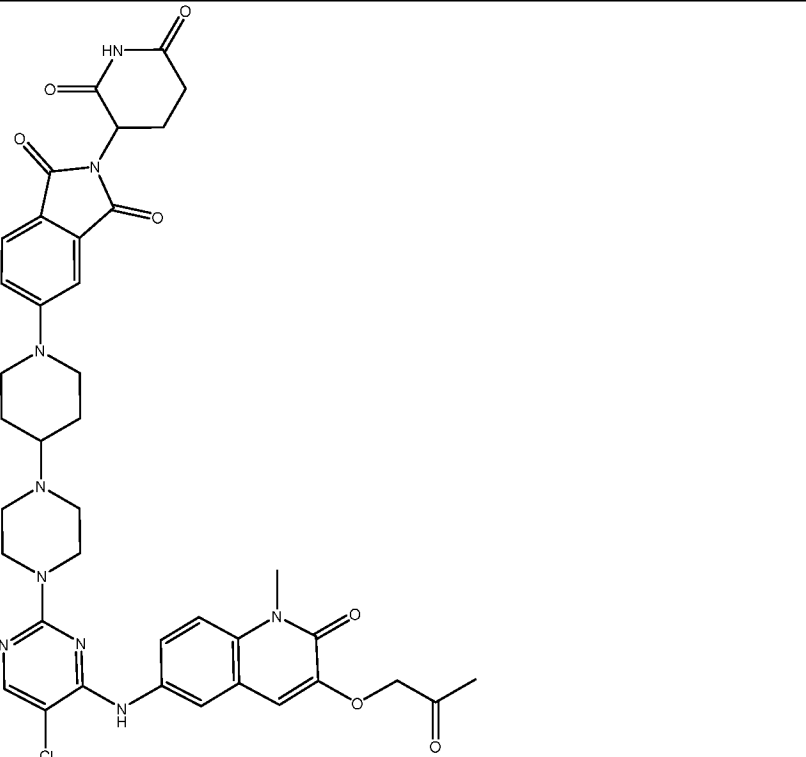
143		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(4-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
144		(2S,4R)-N-(2-(3-(3-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтоксиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)пропокси)пропокси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид
145		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)пропокси)этоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

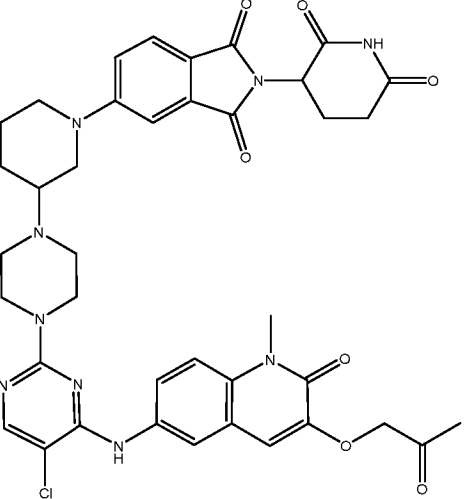
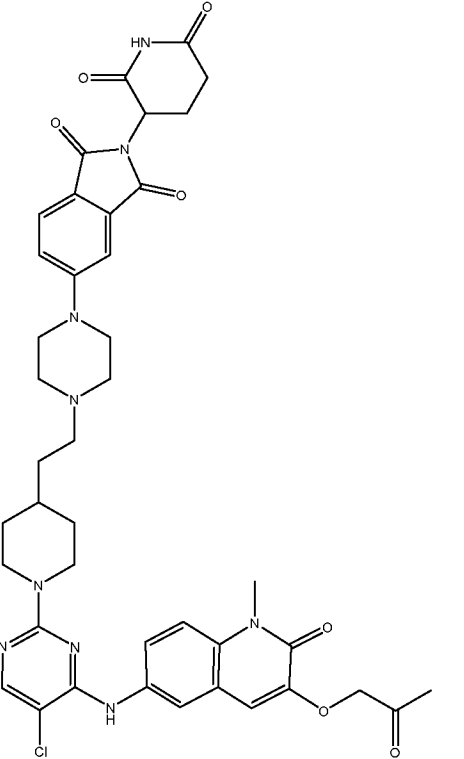
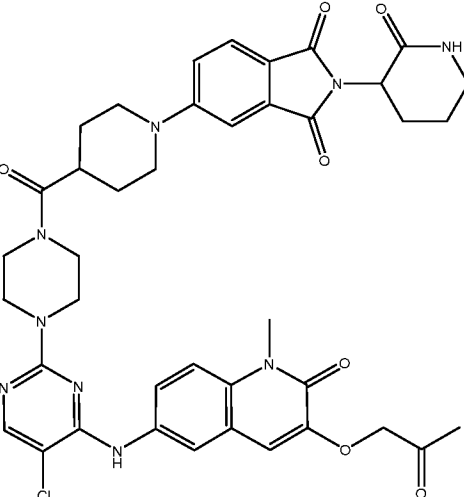
146		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)этоксис)этоксис)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
147		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)пропокси)этоксис)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
148		5-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

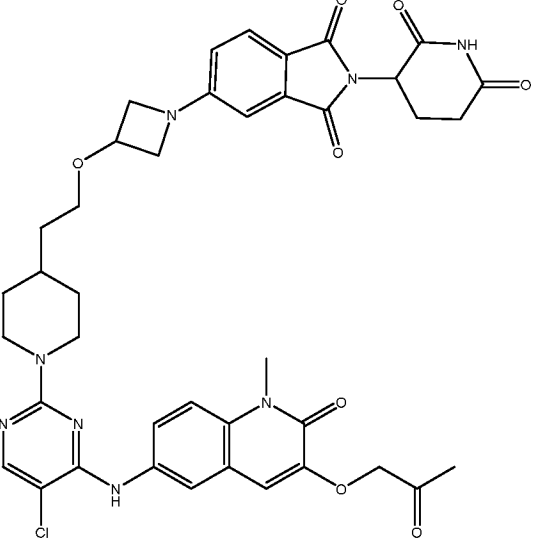
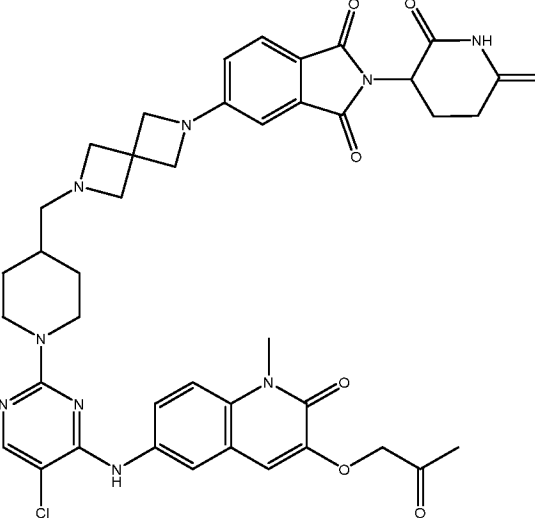
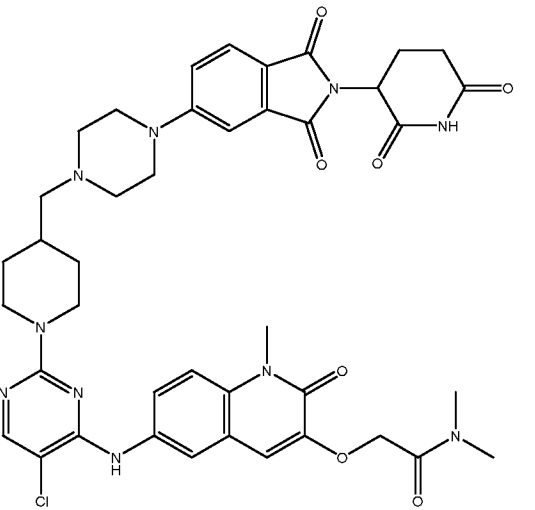
149		<p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
150		<p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
151		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

152		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
153		5-(4-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
154		5-((1-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

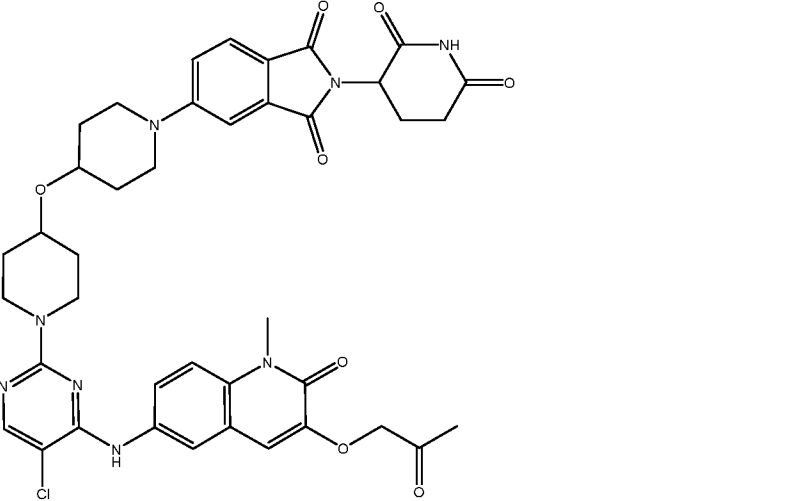
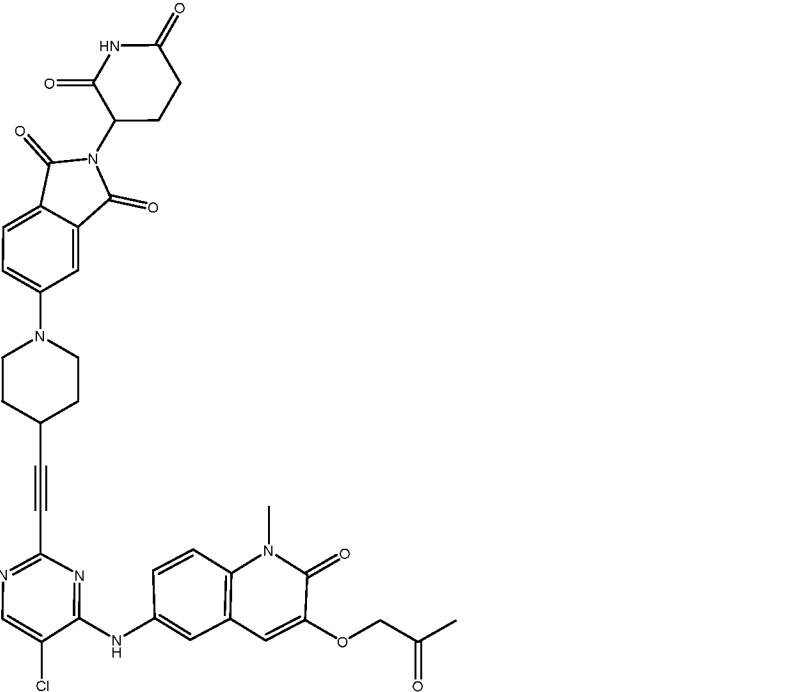
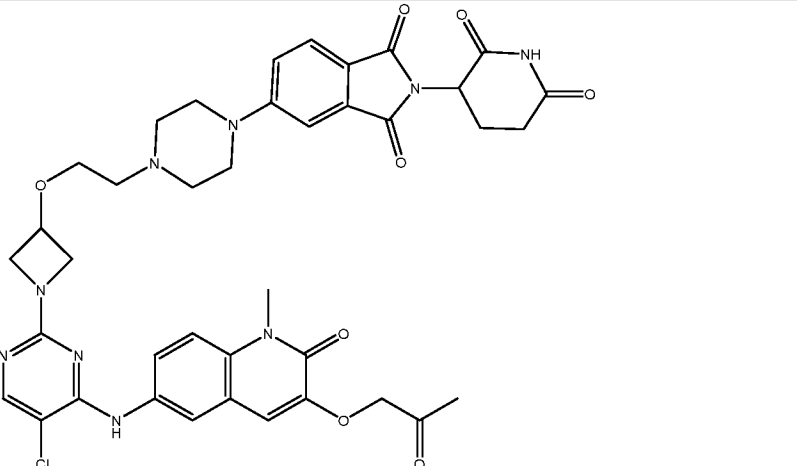
155		3-(6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)-N-метилпропанамид
156		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-4-((2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
157		3-(5-(2-((1-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)амино)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

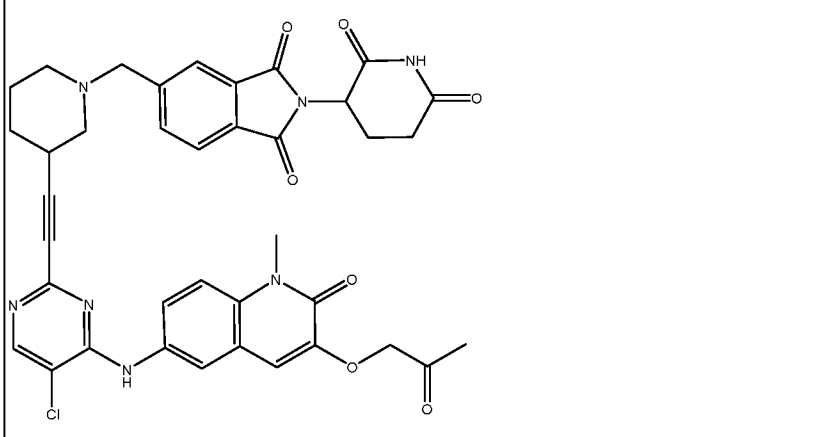
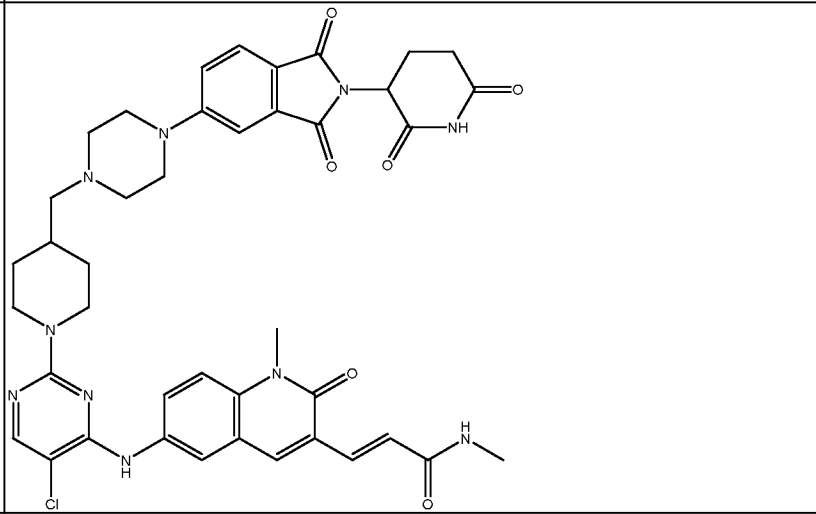
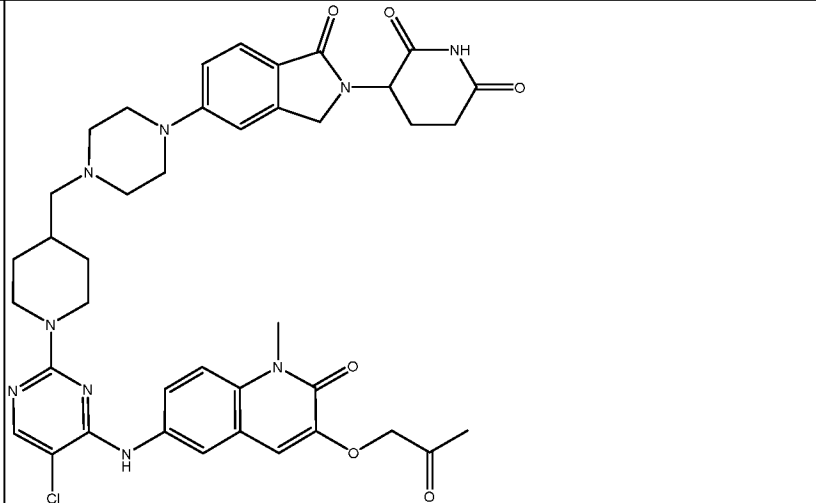
158		3-(5-(3-(3-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
159		(2S,4R)-N-(2-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)бутокси)-4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-4-гидрокси-1-(3-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)бутаноил)пирролидин-2-карбоксамид
160		5-(4-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

161		5-(3-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
162		5-(4-(2-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
163		5-(4-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

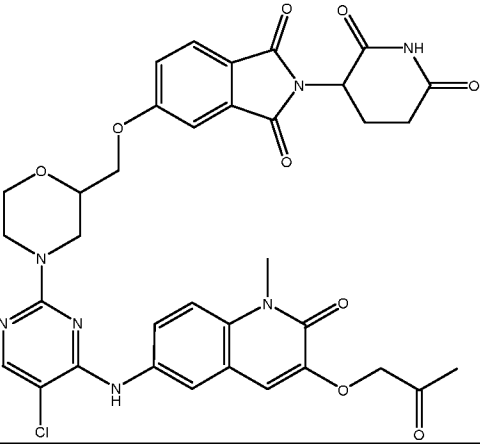
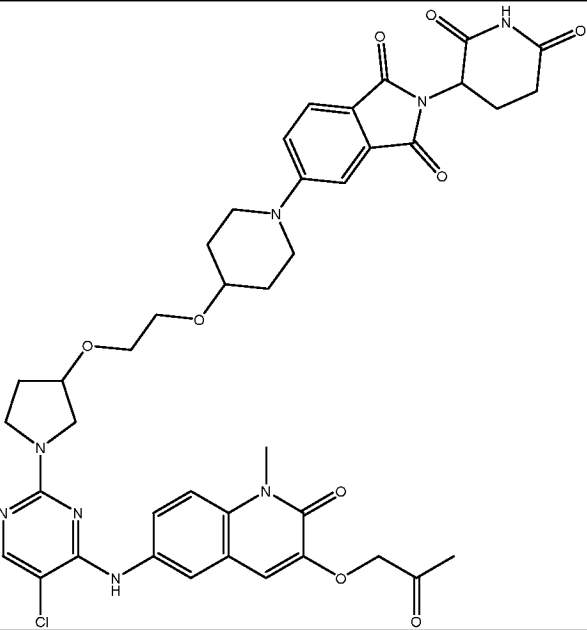
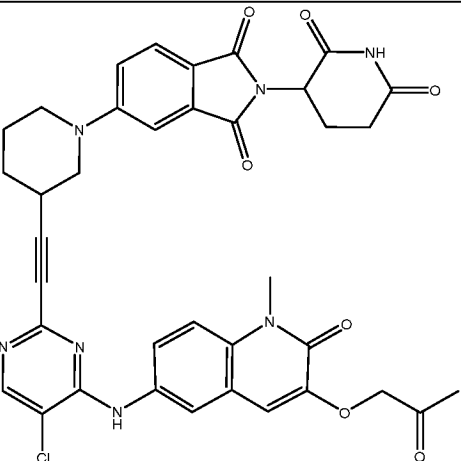
164		5-(3-(2-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокс)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
165		5-(6-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
166		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид

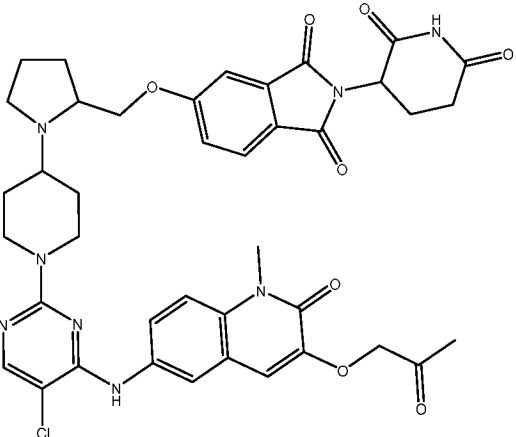
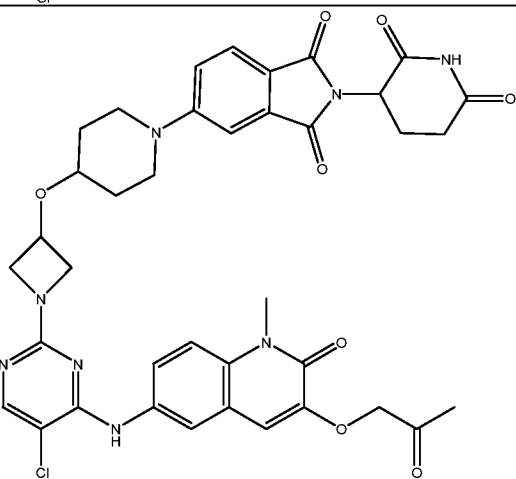
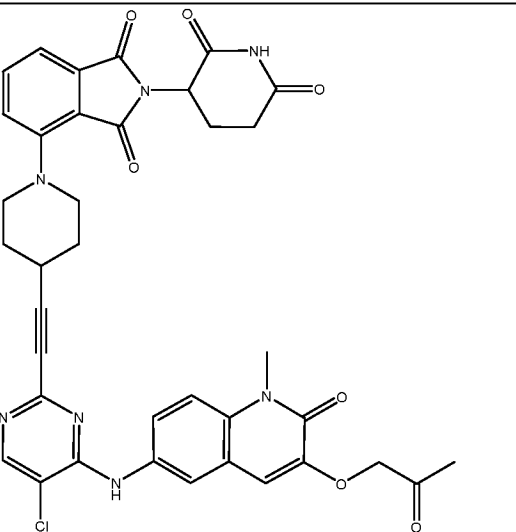
<p>167</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(3-((4-(1-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>168</p>		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пропокси)этоксидокси)этоксидокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>169</p>		<p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

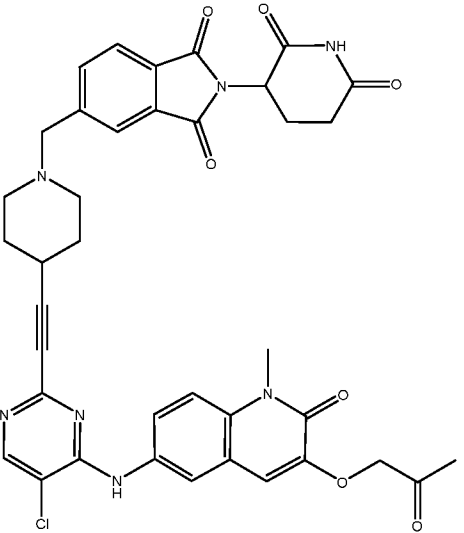
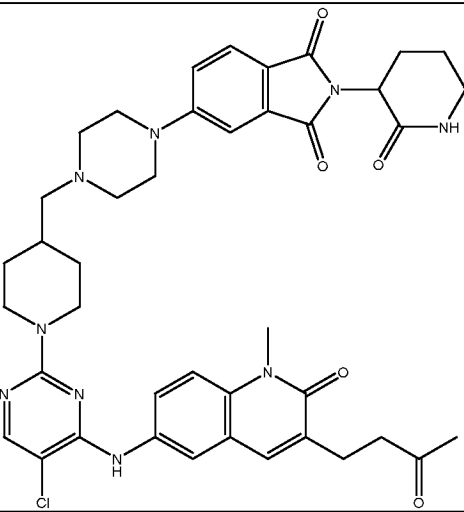
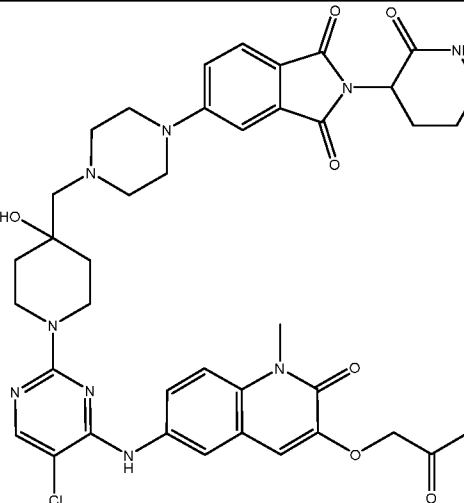
170		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
171		5-(4-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
172		5-(4-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

173		5-((3-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
174		(E)-3-(6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)-N-метилакриламид
175		3-(5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

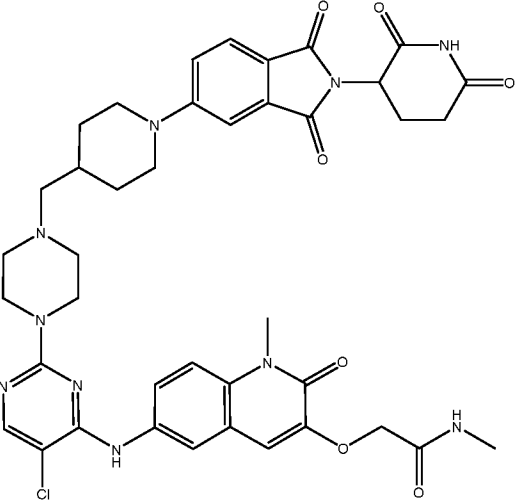
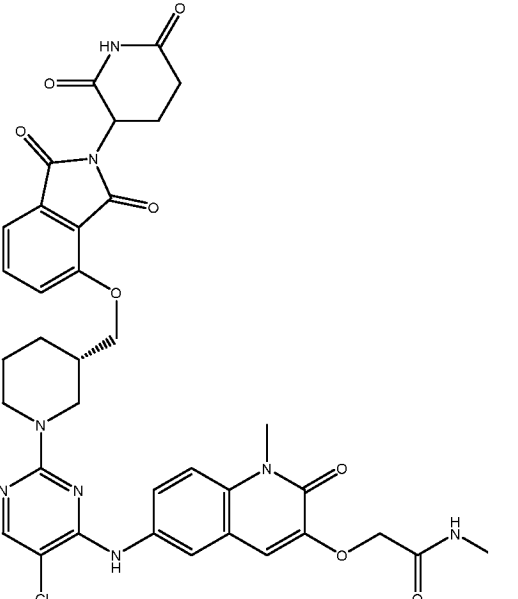
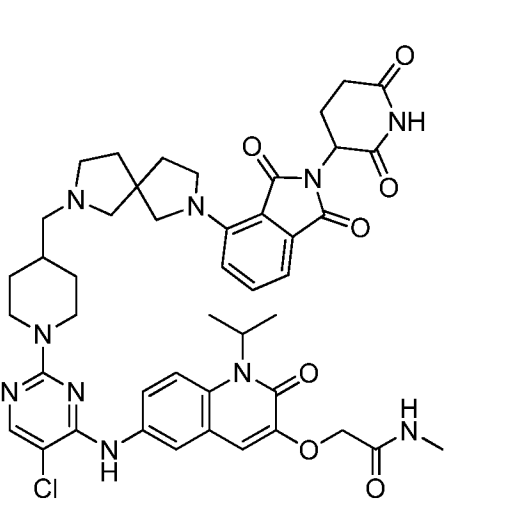
176		5-(3-(((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)проп-1-ин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
177		5-(((1-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
178		5-(3-(((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

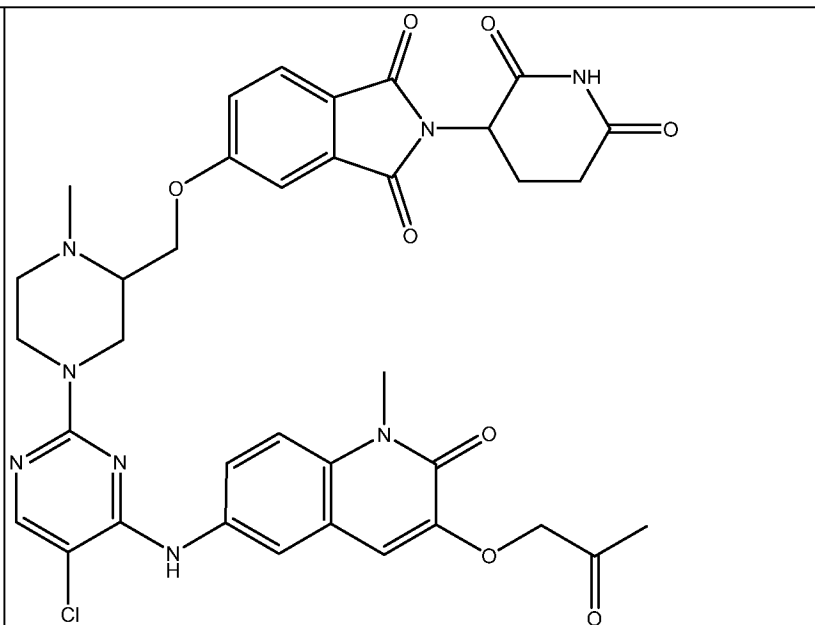
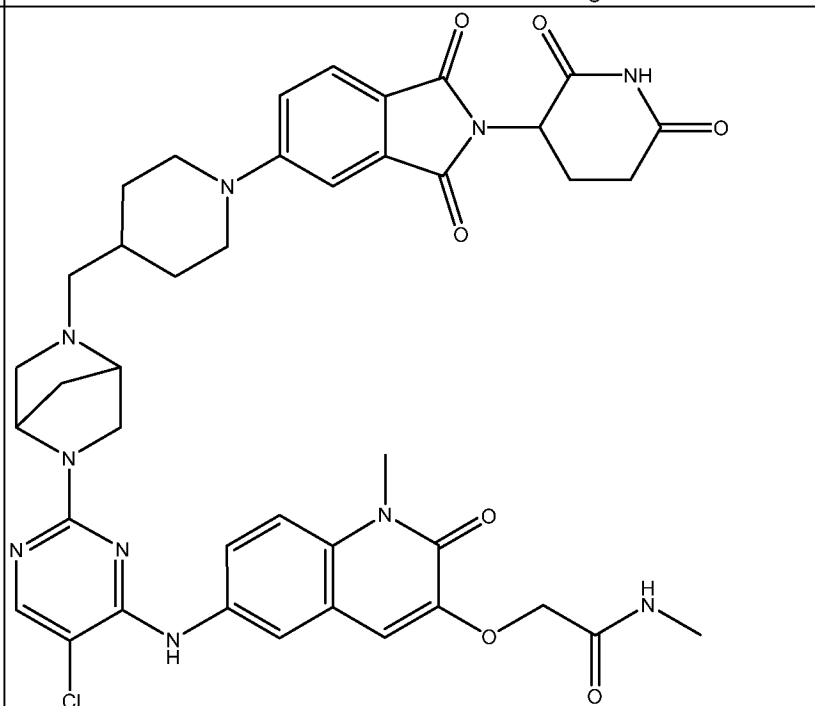
179		5-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)морфолин-2-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
180		5-(4-(2-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)этокси)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
181		5-(3-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

182		5-((1-(1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
183		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
184		4-(4-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

185		5-((4-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
186		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(3-оксобутил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
187		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

188		5-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
189		5-(2-(3-((5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)этинил)пиперидин-1-ил)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
190		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((3-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

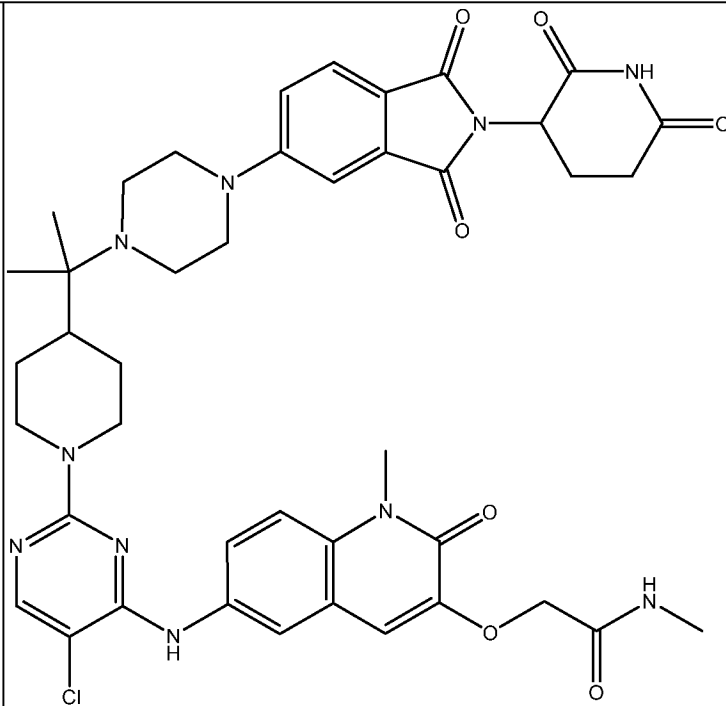
191		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
192		2-((6-((5-Хлор-2-((3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
193		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-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

194		5-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
195		2-((6-((5-Хлор-2-(5-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

196		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
197		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

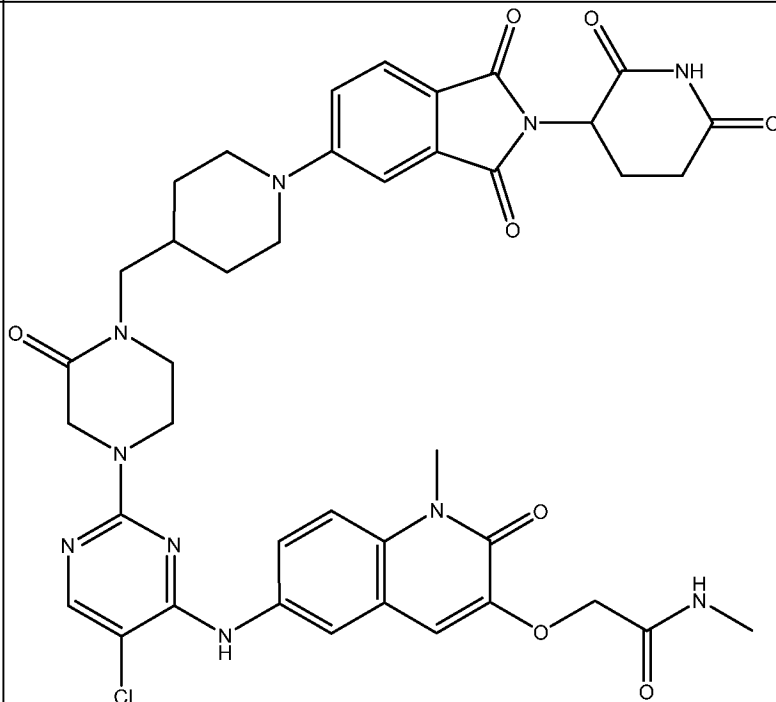
198		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-этилацетамид</p>
199		<p>5-(1'-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-[3,3'-биазетидин]-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

200

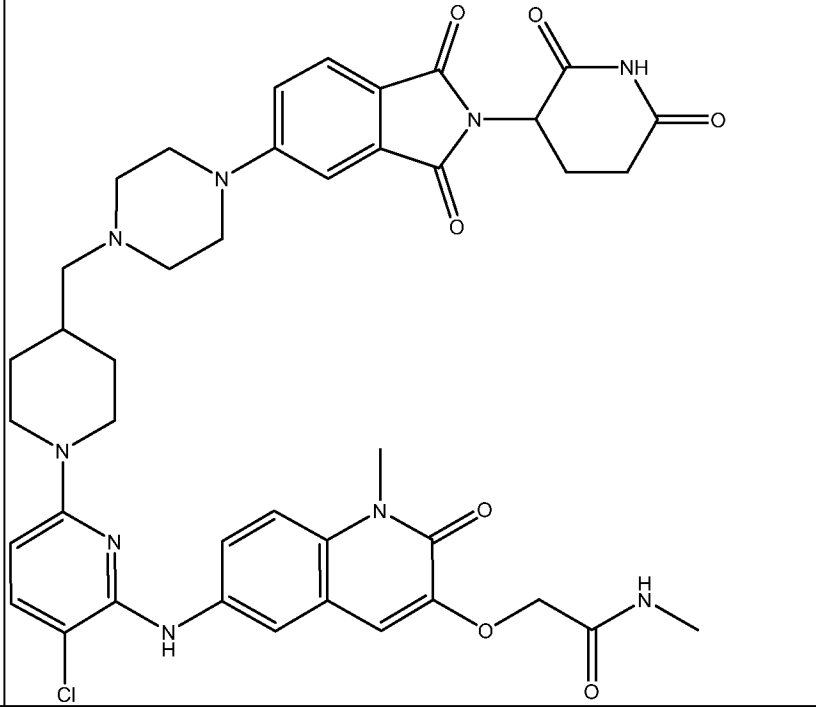
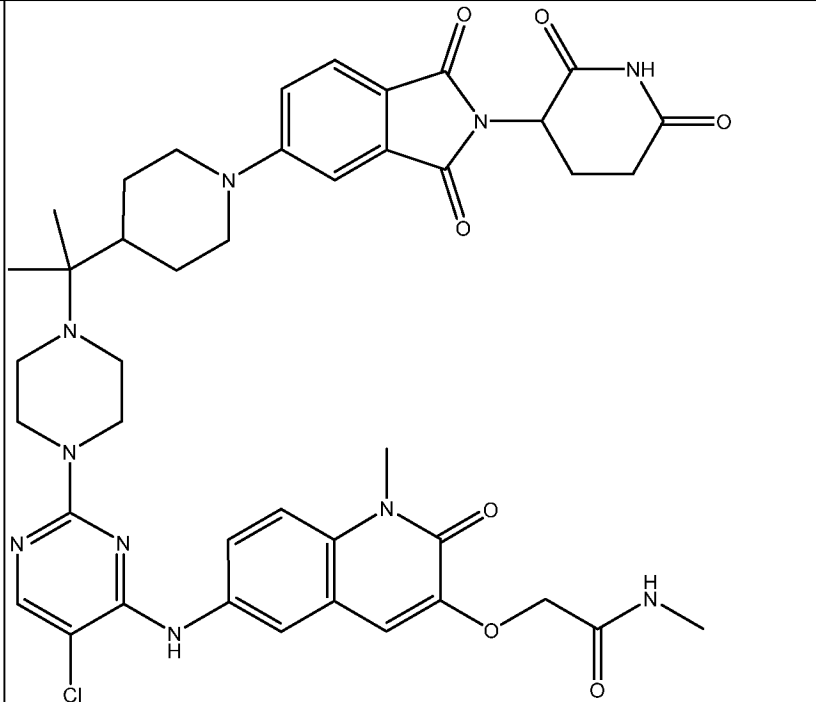


2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

201

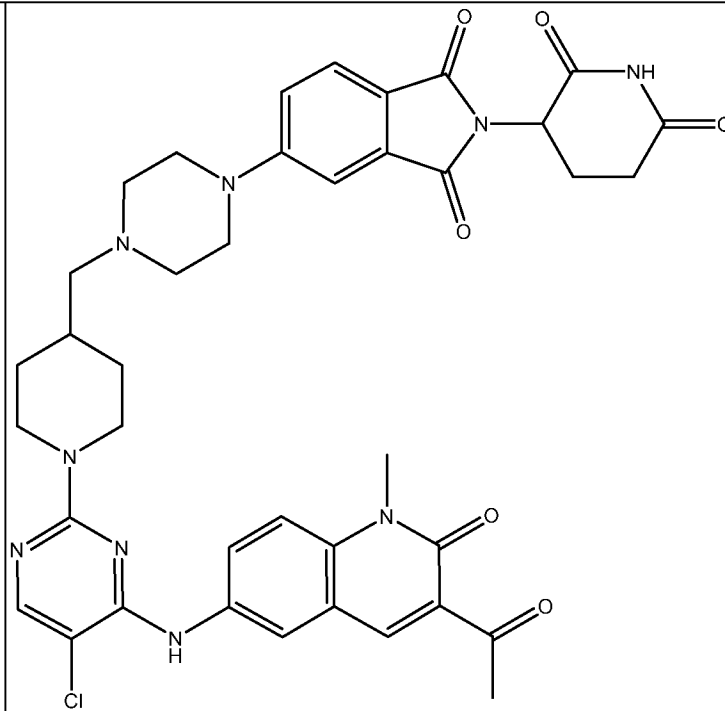


2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

202		2-(((6-((3-Хлор-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
203		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

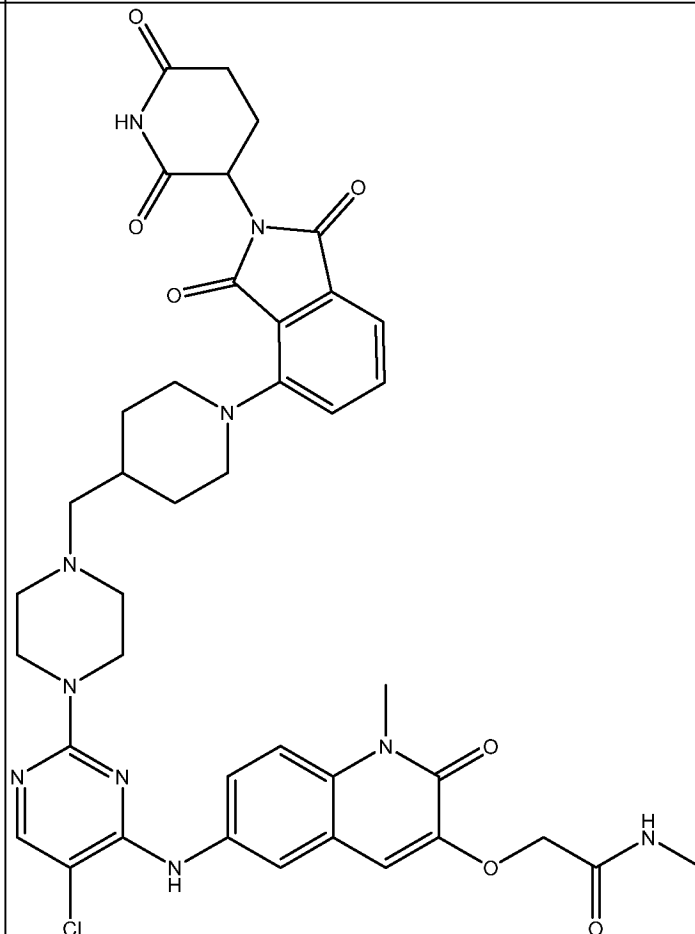
204		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
205		<p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

206

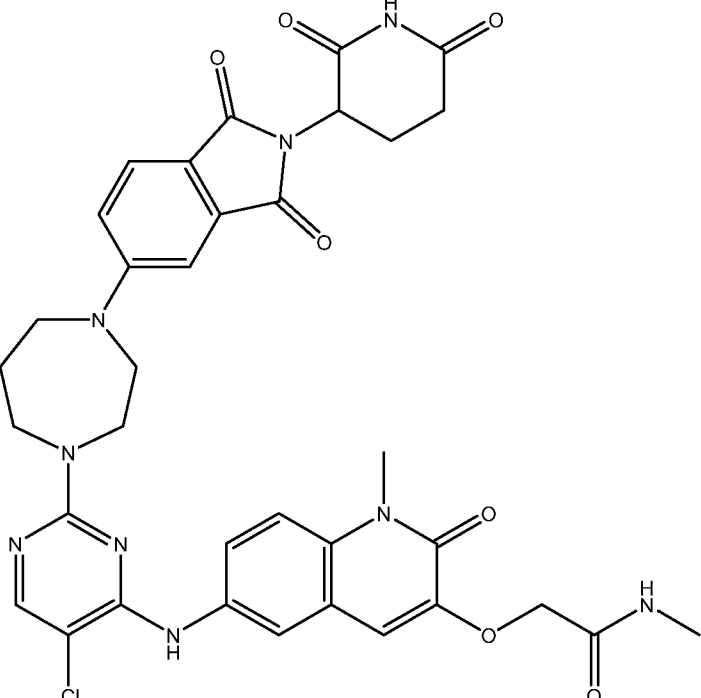
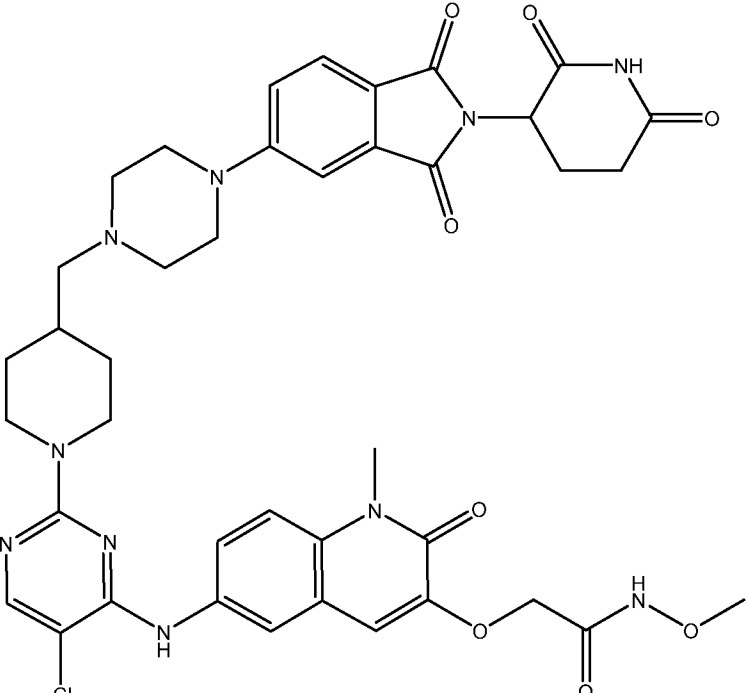


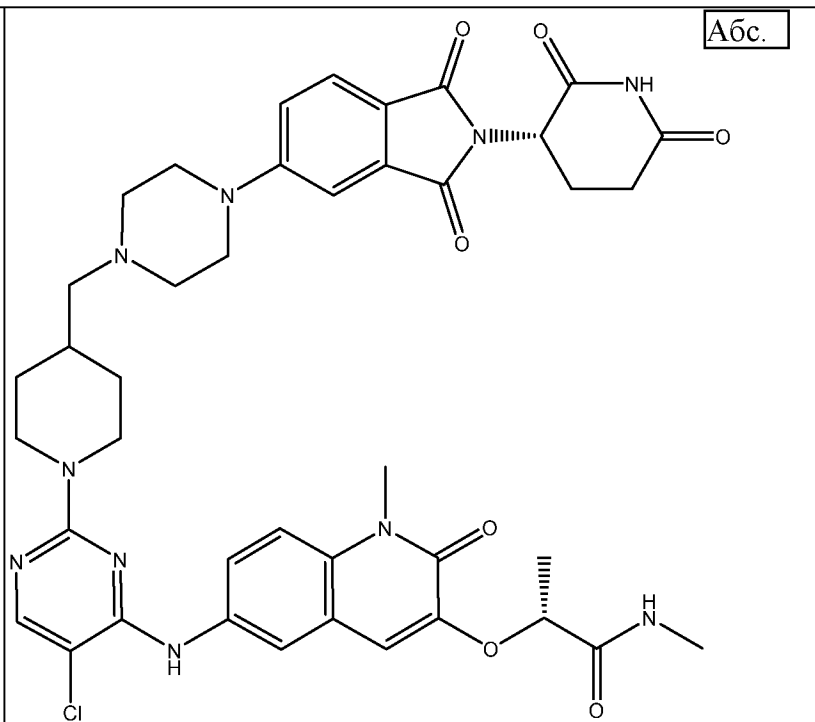
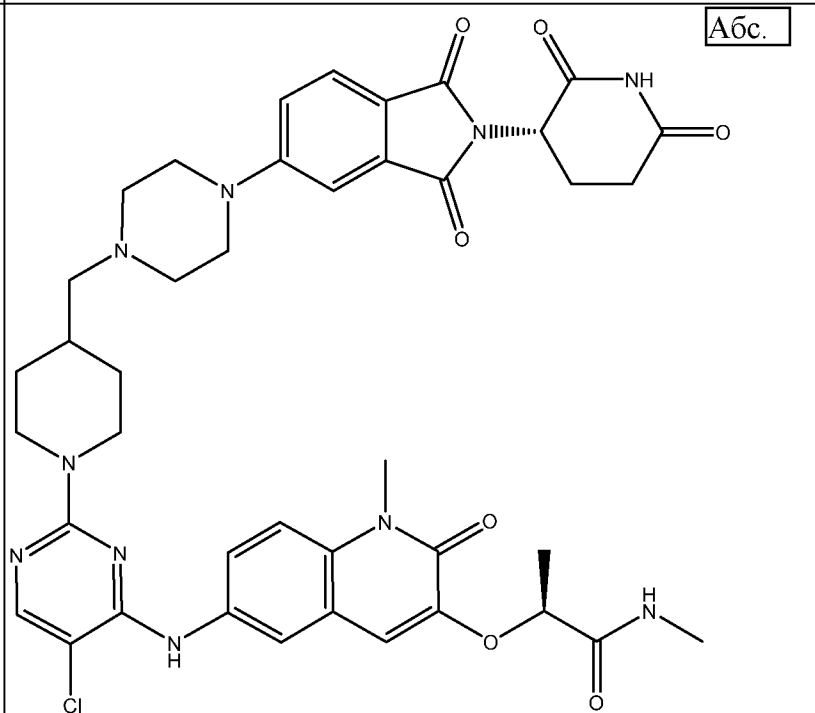
5-(4-((1-(4-((3-Ацетил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

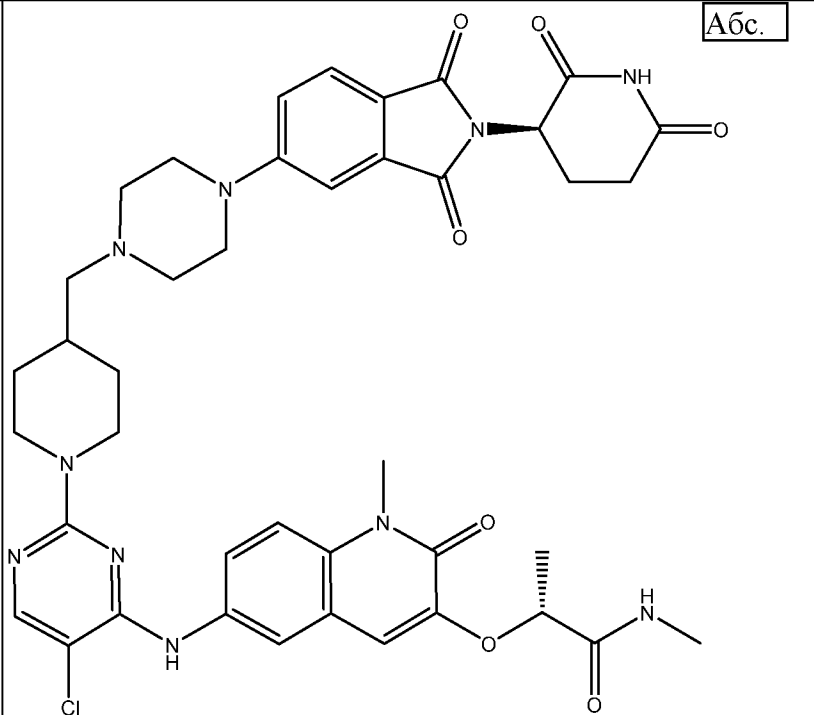
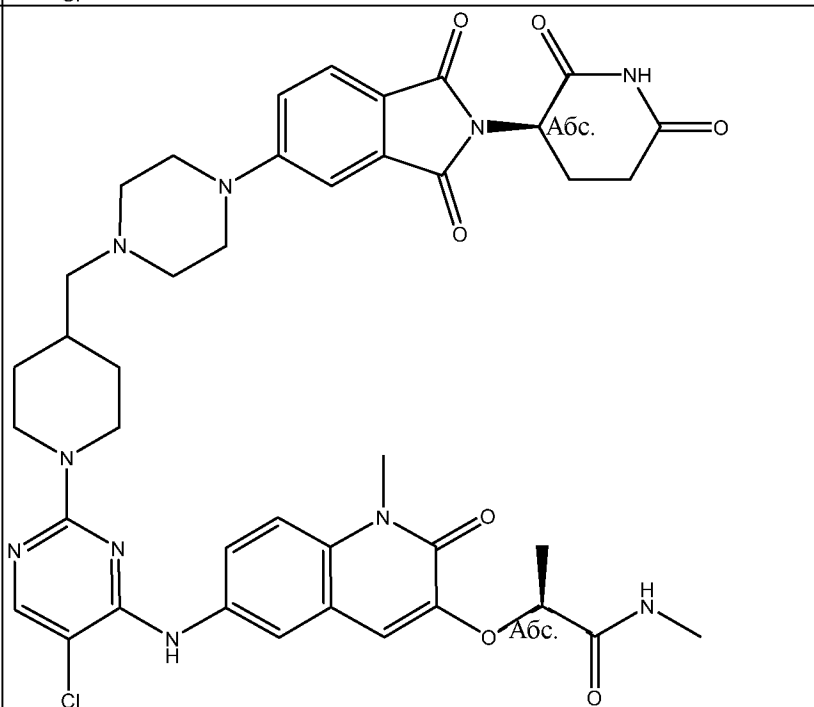
207



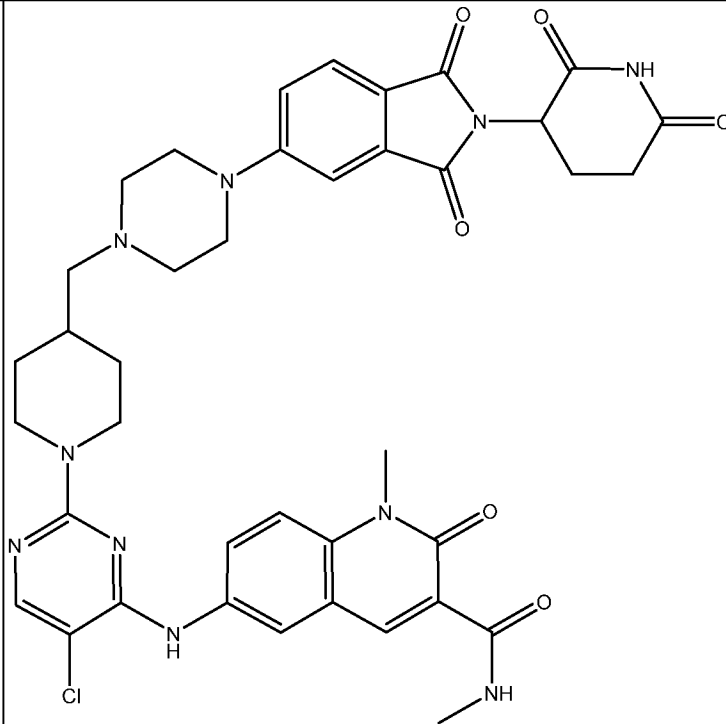
2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

208		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
209		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метоксиацетамид

210		<p>Абс.</p> <p>(R)-2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилпропанамид</p>
211		<p>Абс.</p> <p>(S)-2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилпропанамид</p>

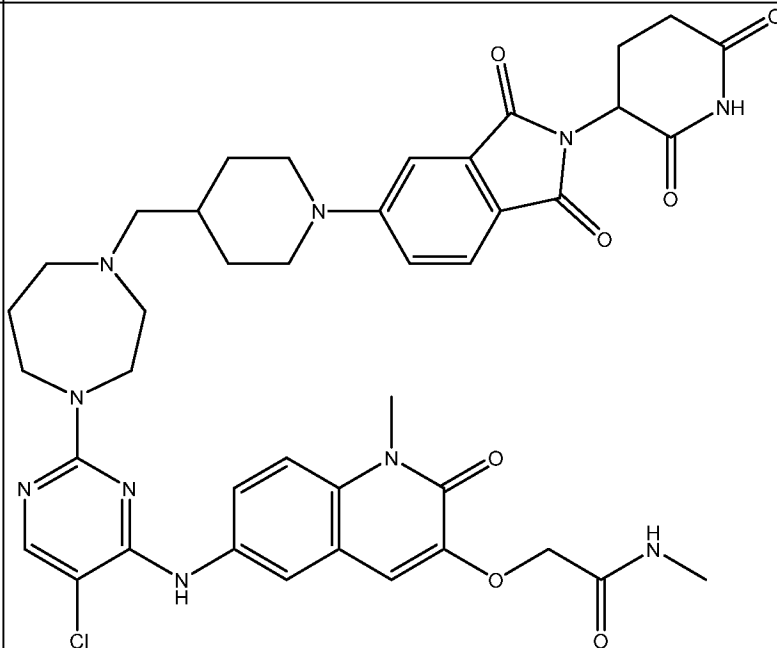
212		(R)-2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилпропанамид
213		(S)-2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилпропанамид

214

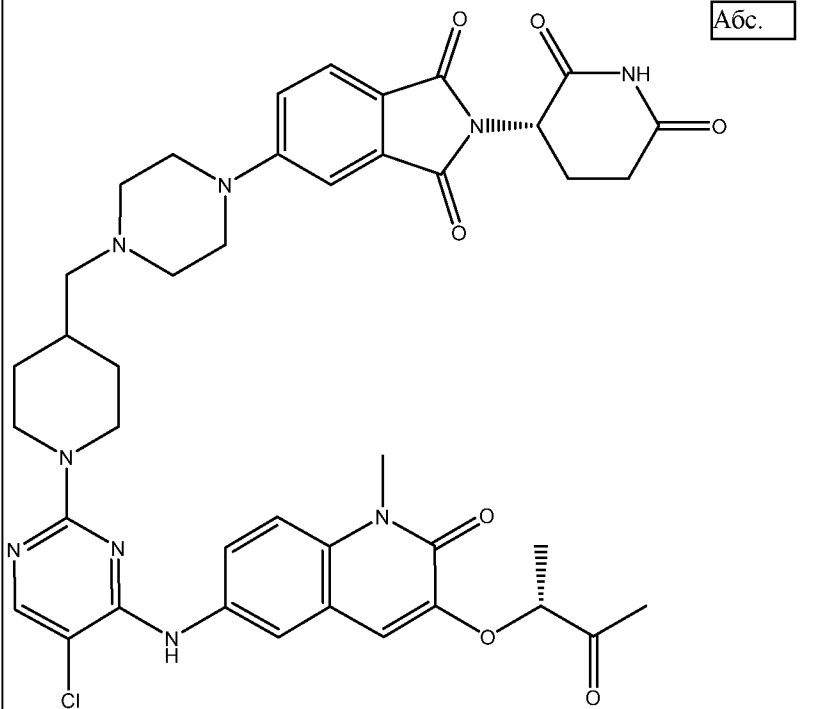
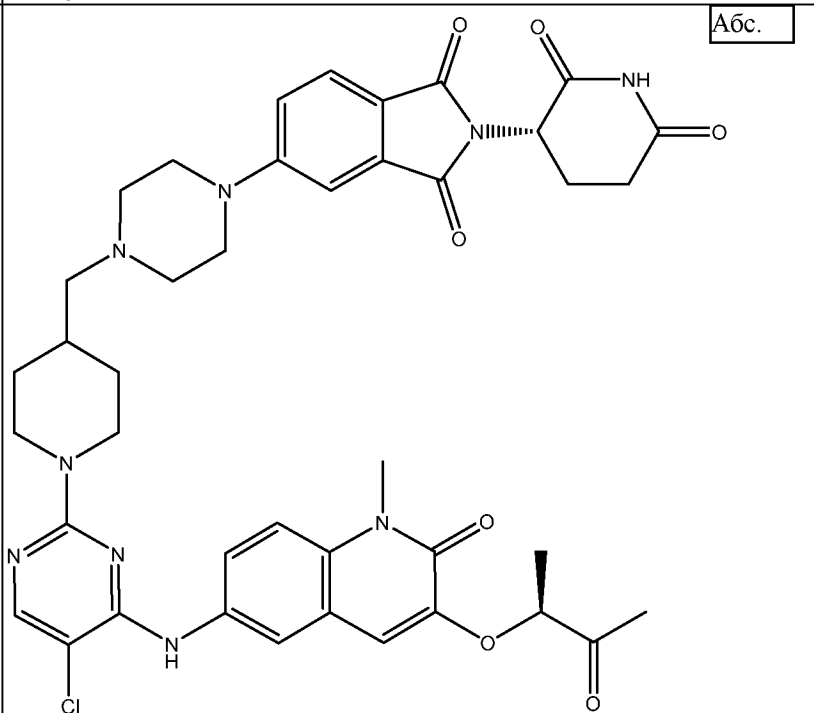


6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид

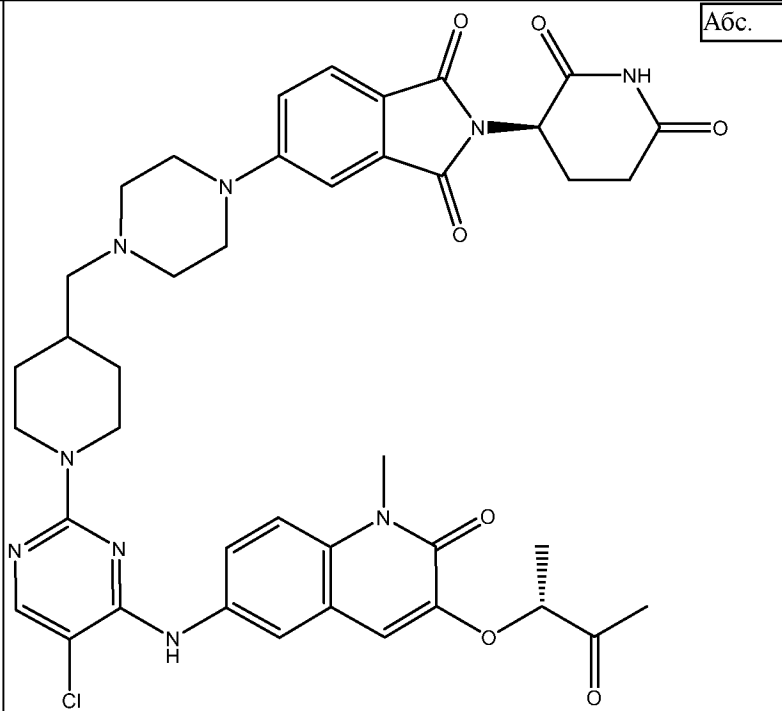
215



2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

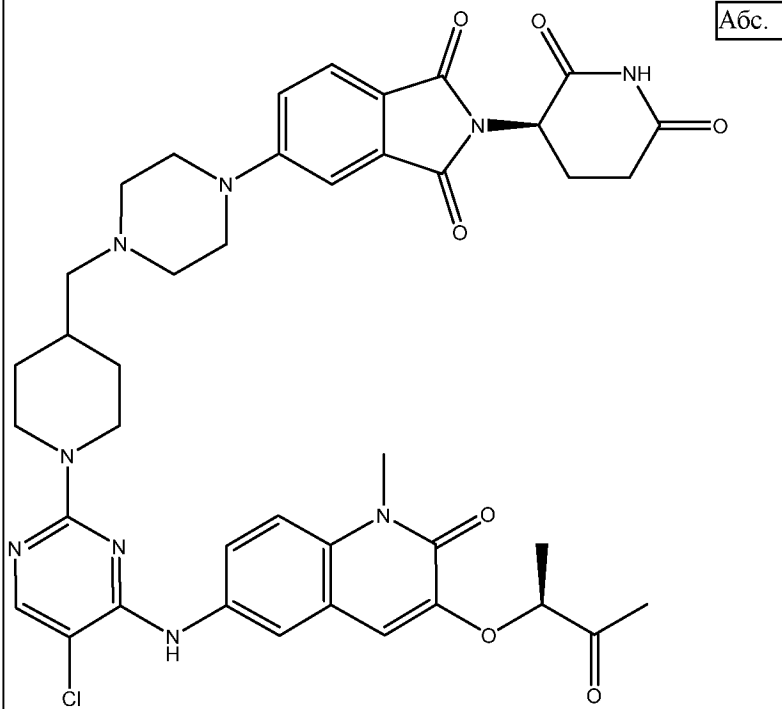
216		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> <p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(((R)-3-оксобутан-2-ил)окси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
217		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> <p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(((S)-3-оксобутан-2-ил)окси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

218



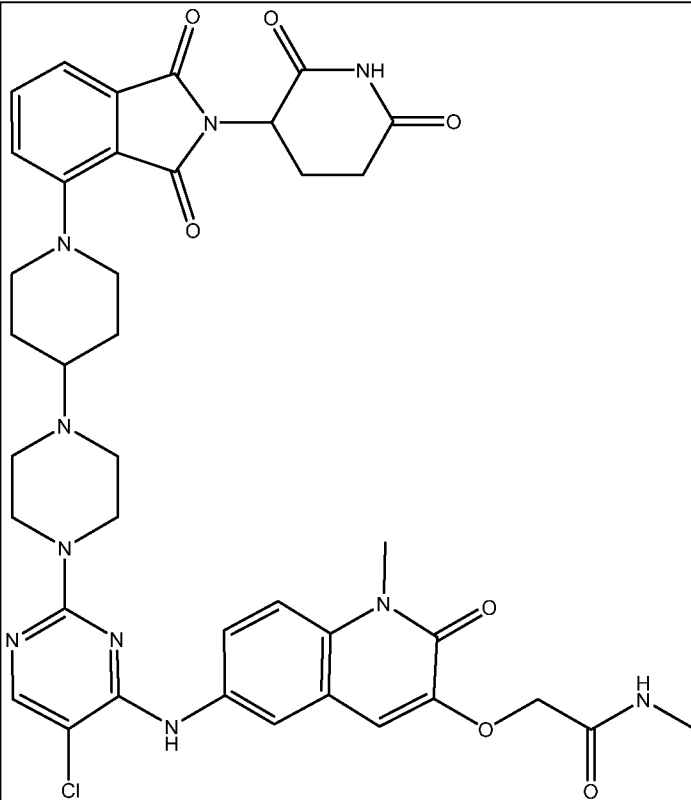
5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(((R)-3-оксобутан-2-ил)окси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

219



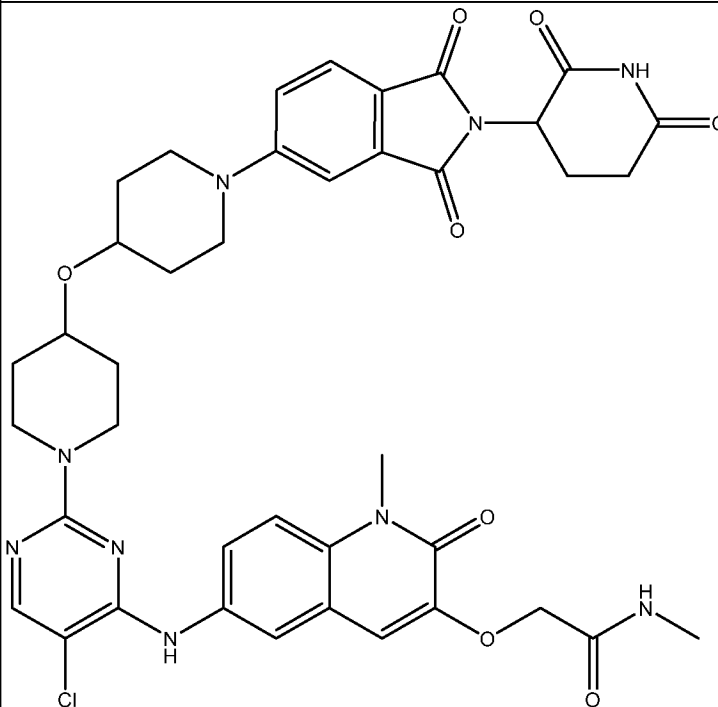
5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(((S)-3-оксобутан-2-ил)окси)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

220

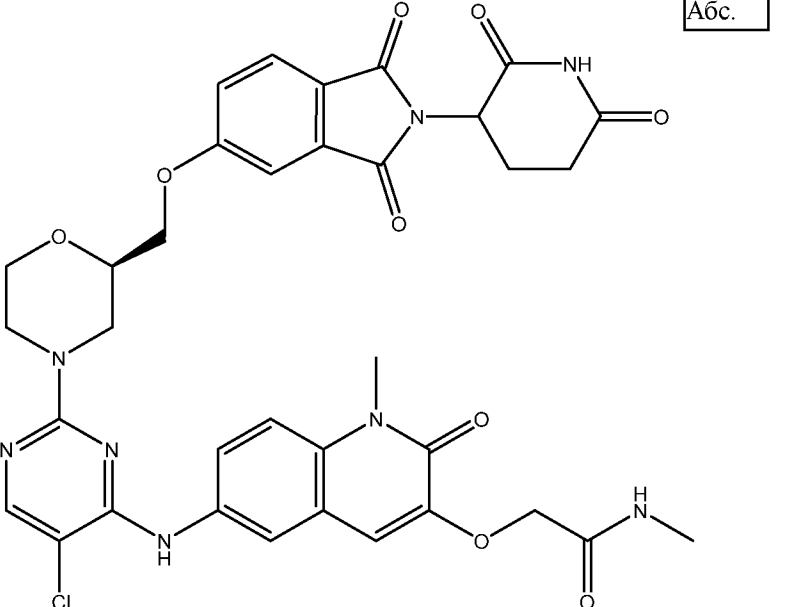
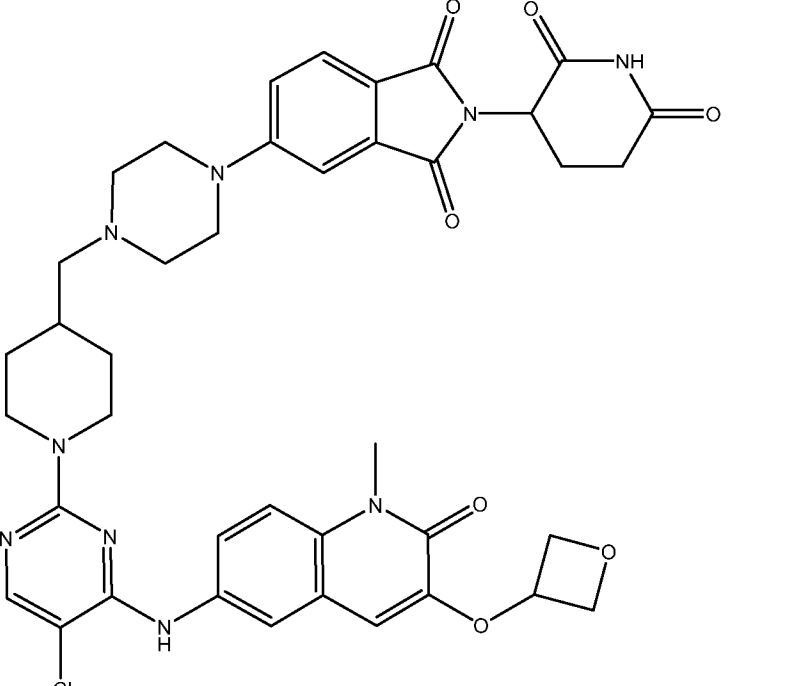


2-((6-((5-Хлор-2-(4-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

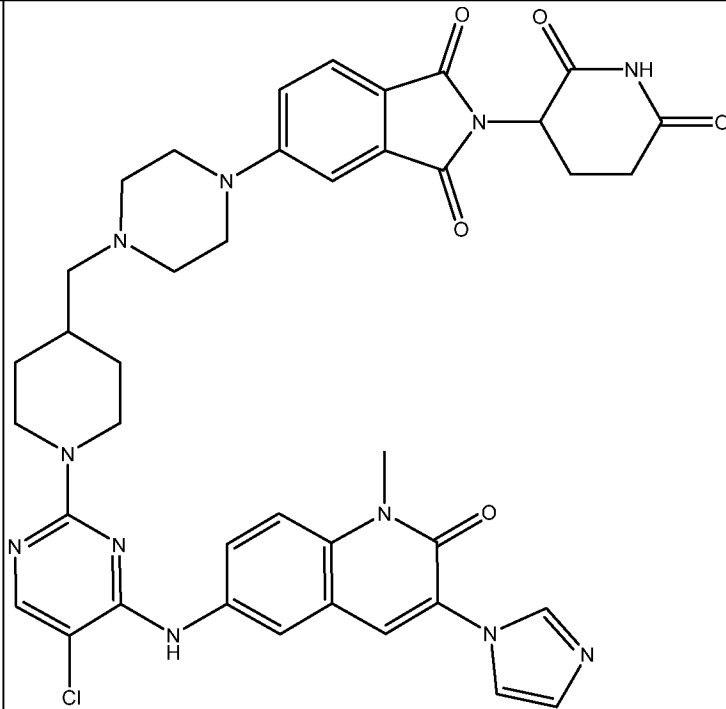
221



2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

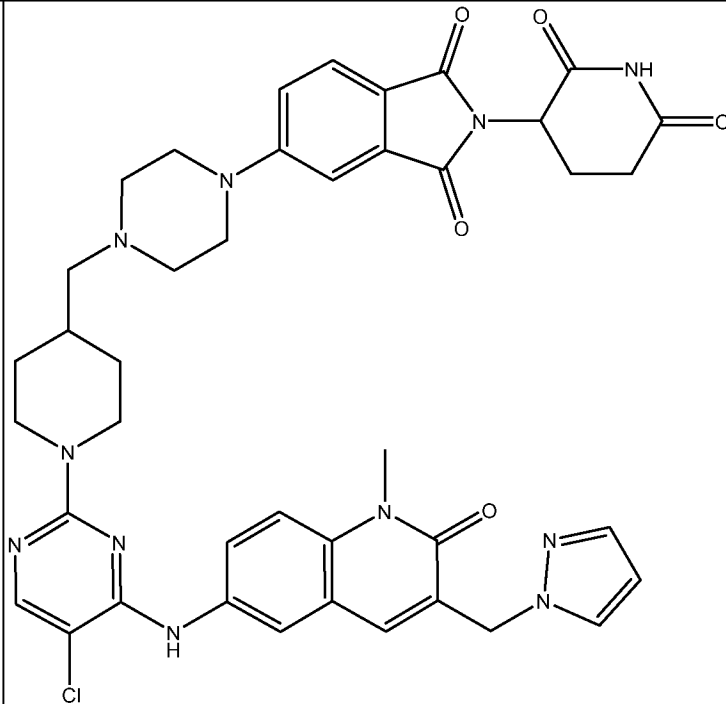
222		<p>Абс.</p> <p>2-((6-((5-Хлор-2-((2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
223		<p>5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(оксетан-3-илокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

224



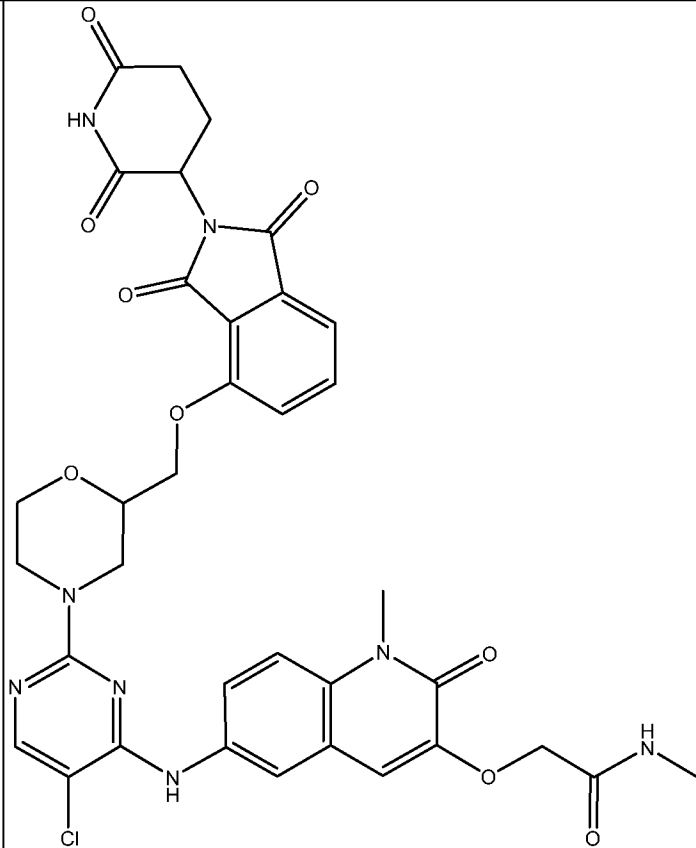
5-(4-((1-(4-((3-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

225



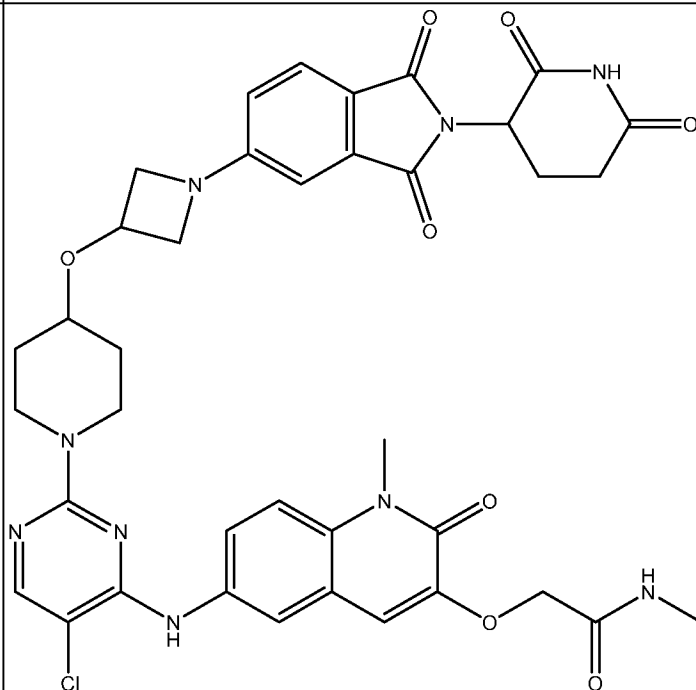
5-(4-((1-(4-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

226

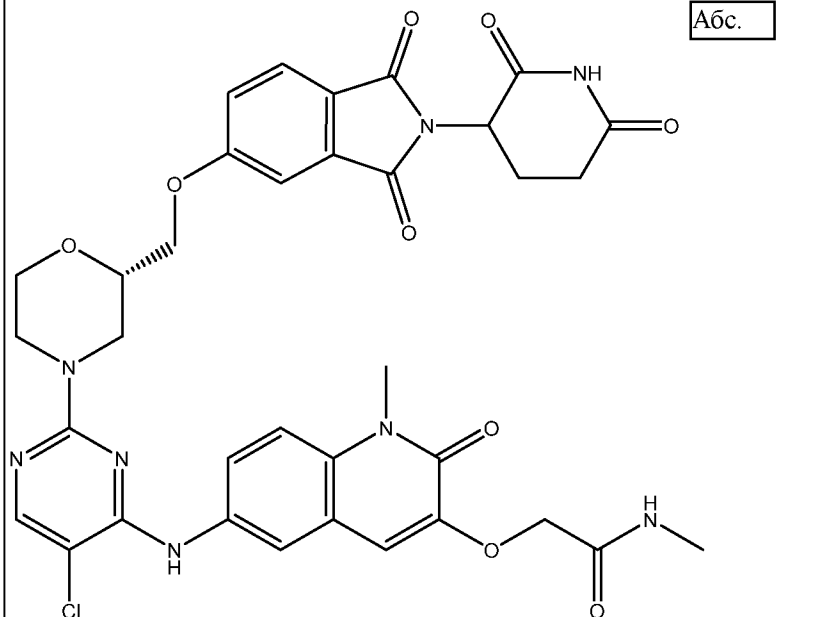
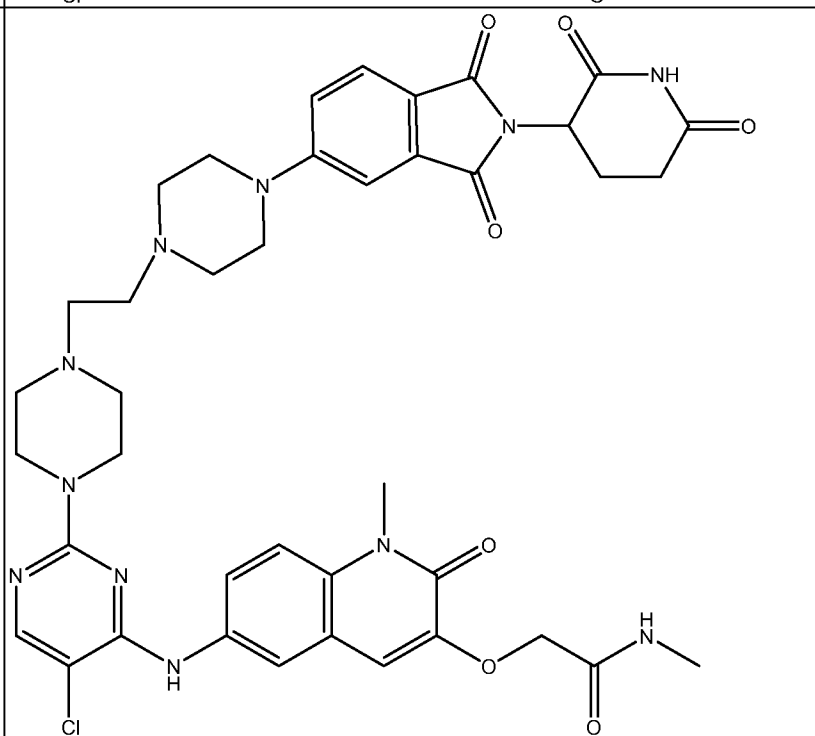


2-((6-((5-Хлор-2-(2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)морфolino)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

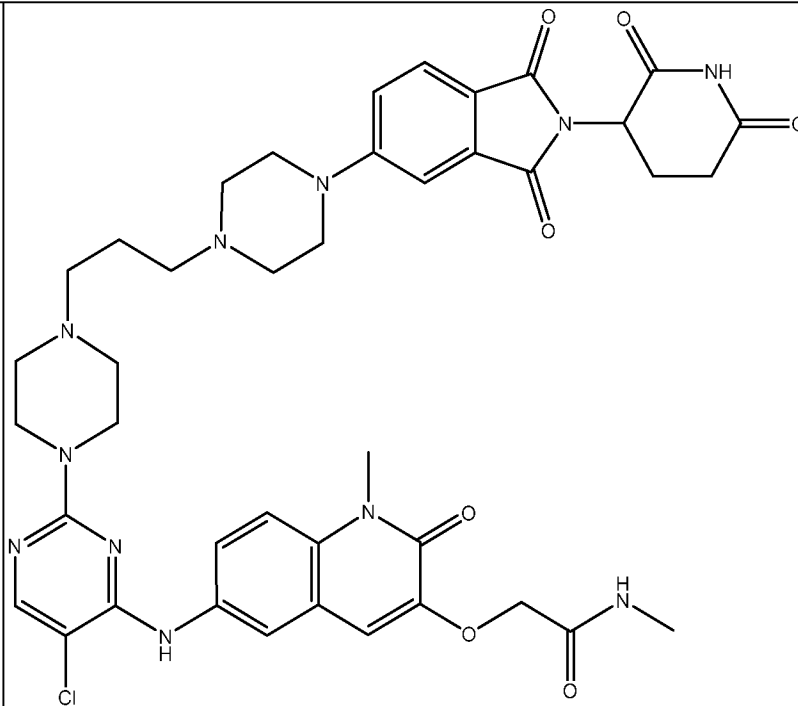
227



2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

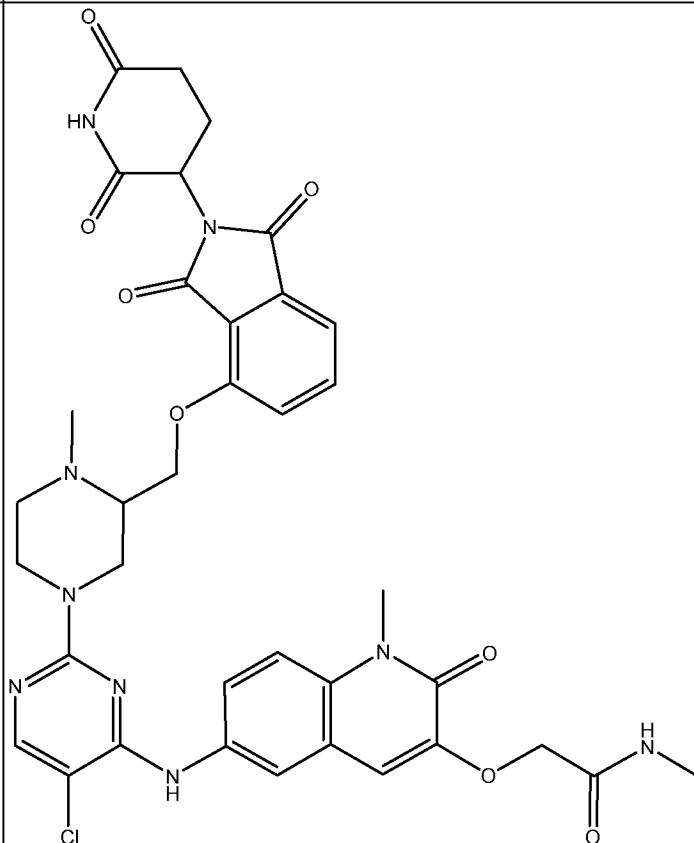
228	 <p>Абс.</p>	2-((6-((5-Хлор-2-((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
229		2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

230



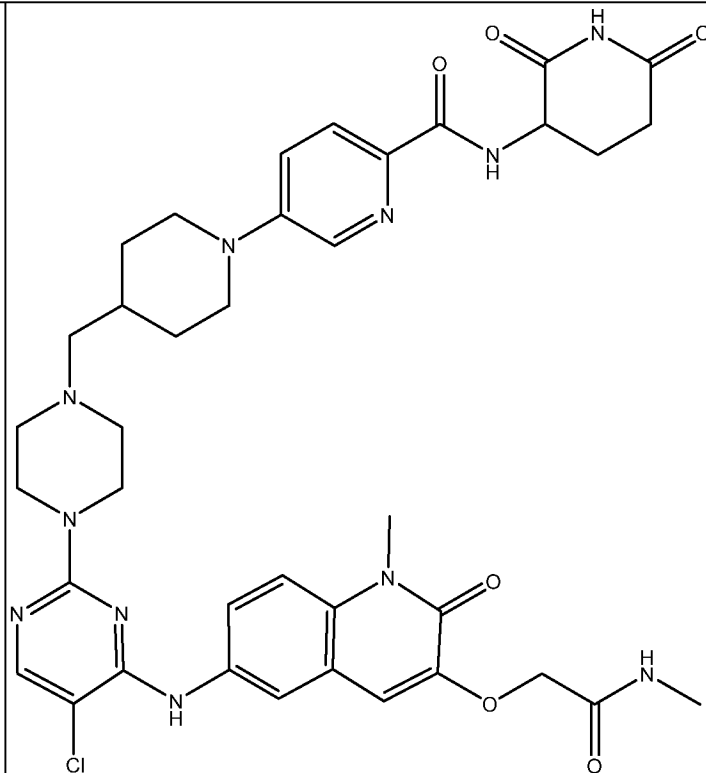
2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

231



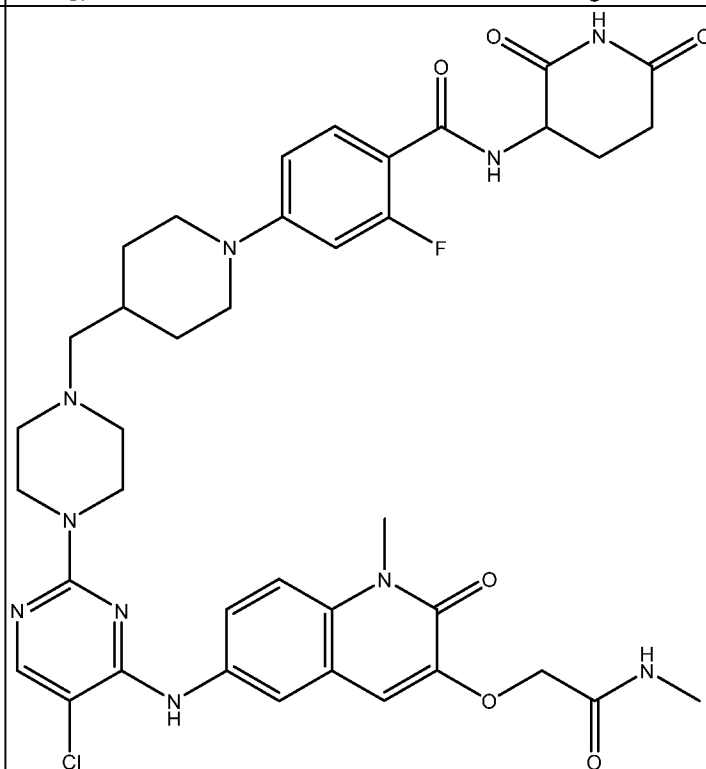
2-(((6-((5-Хлор-2-(3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)-4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

232

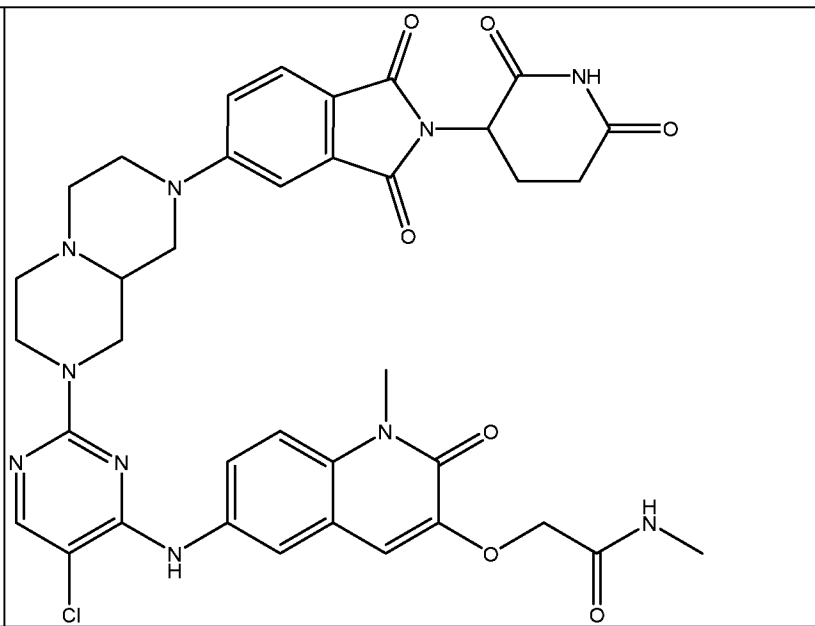
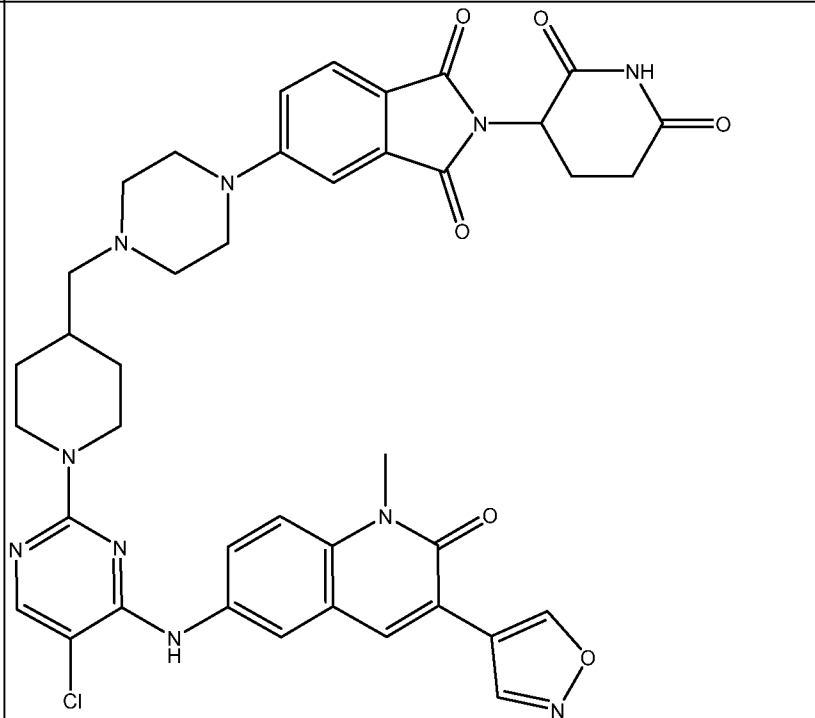


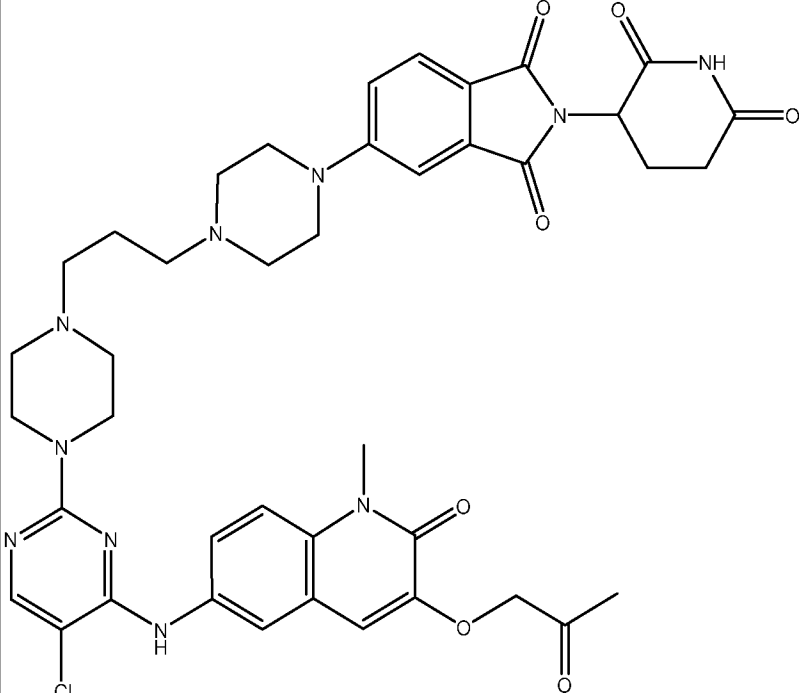
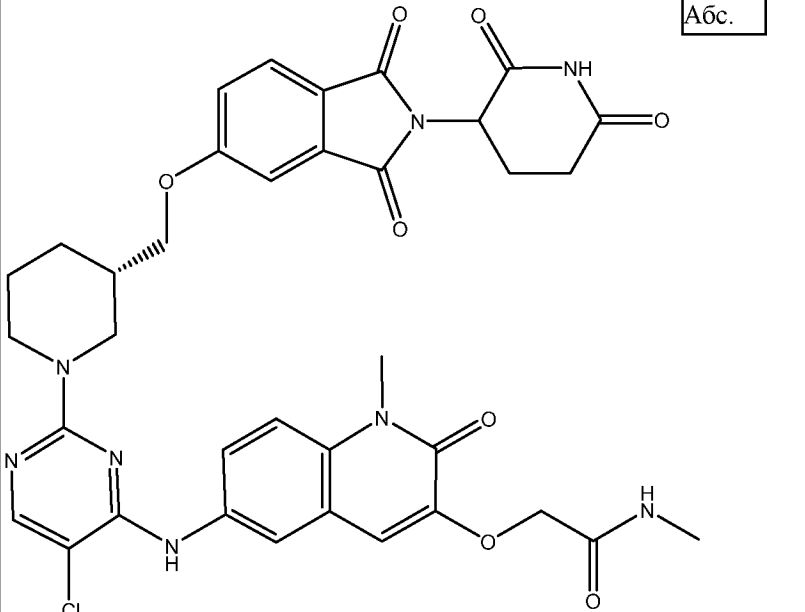
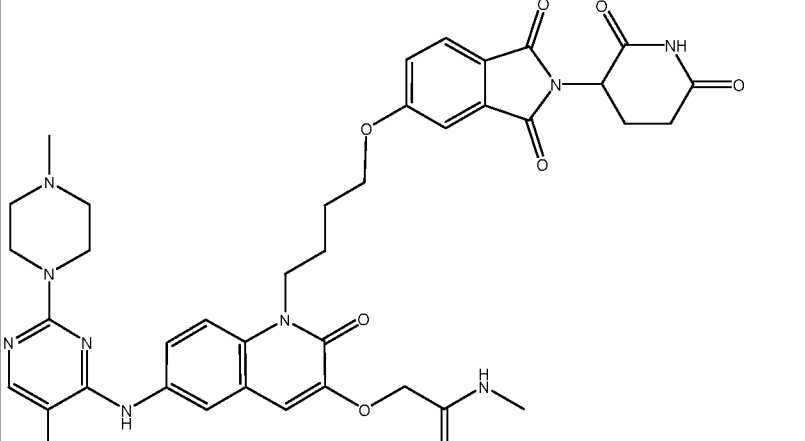
5-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид

233

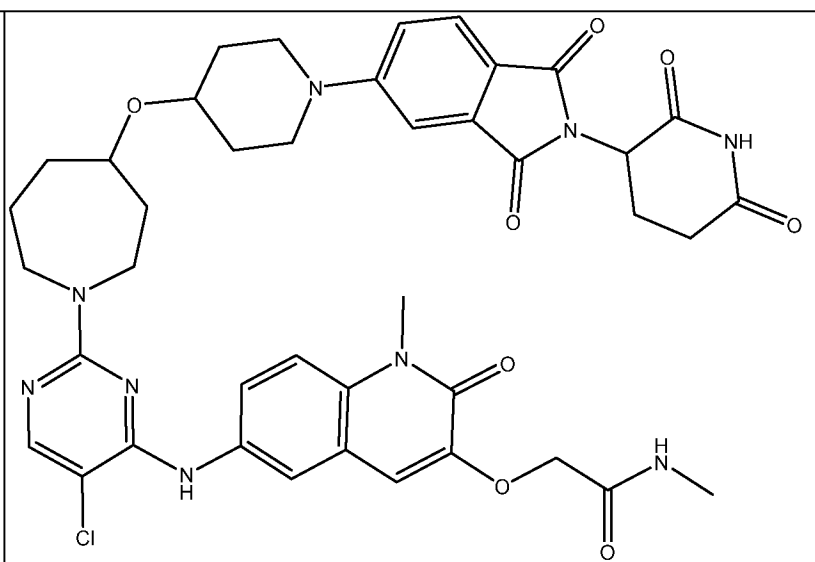
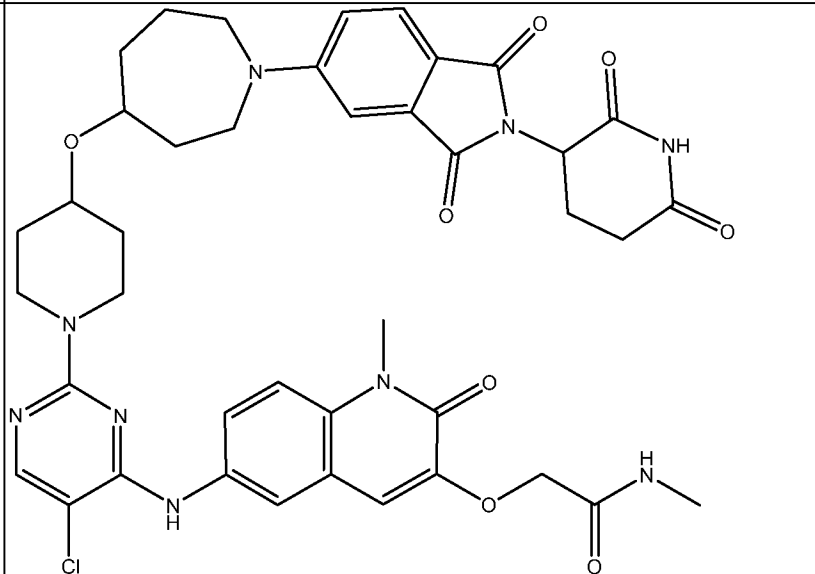
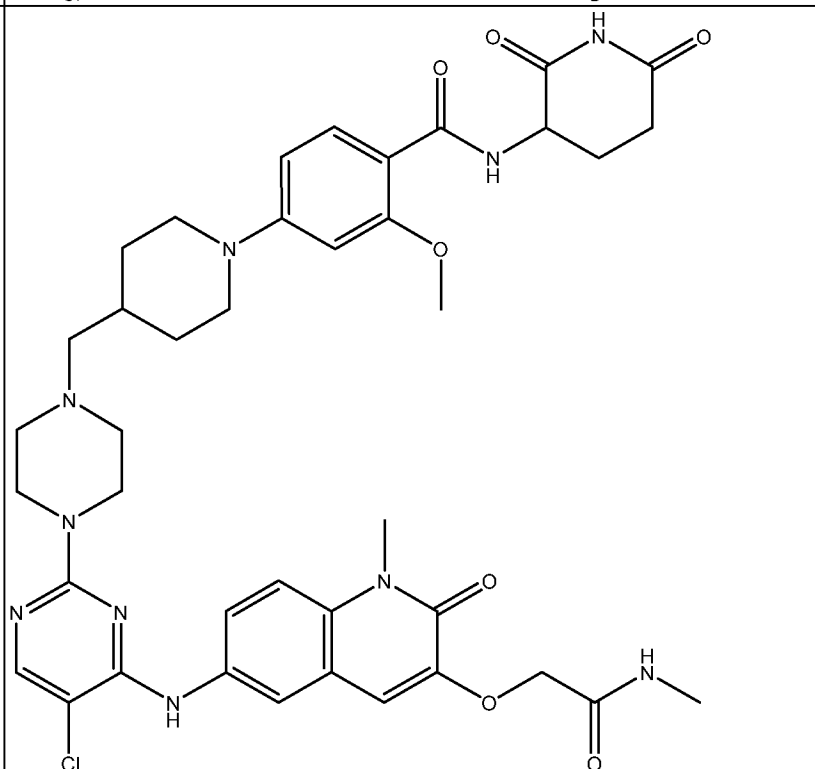


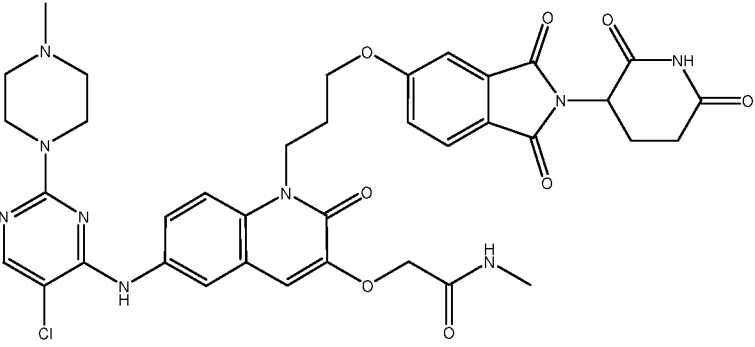
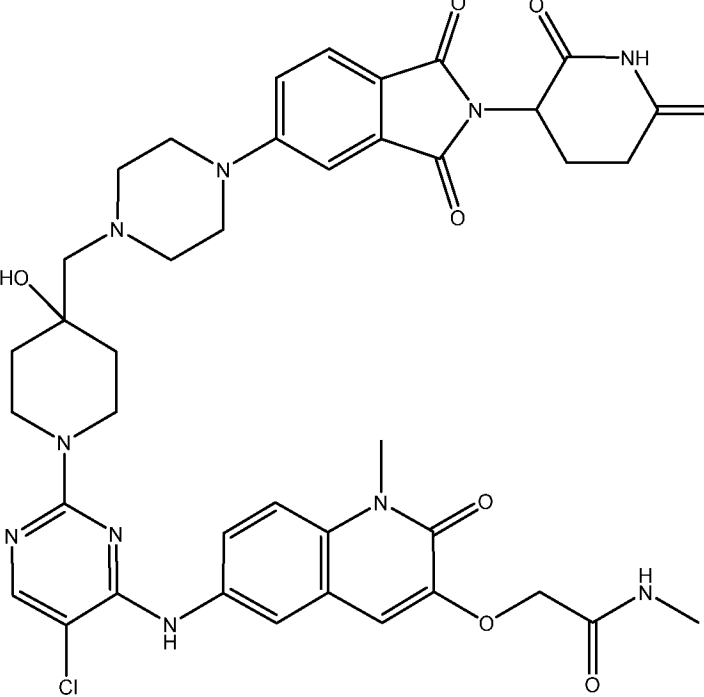
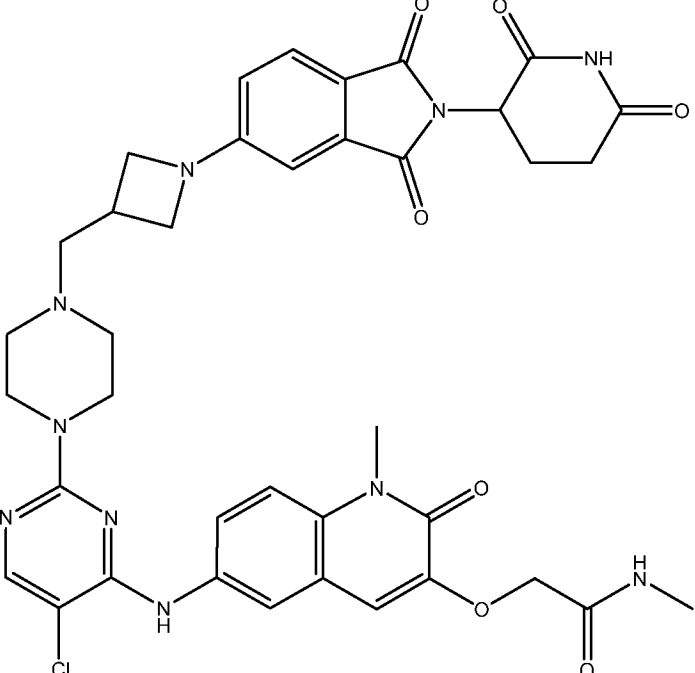
4-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

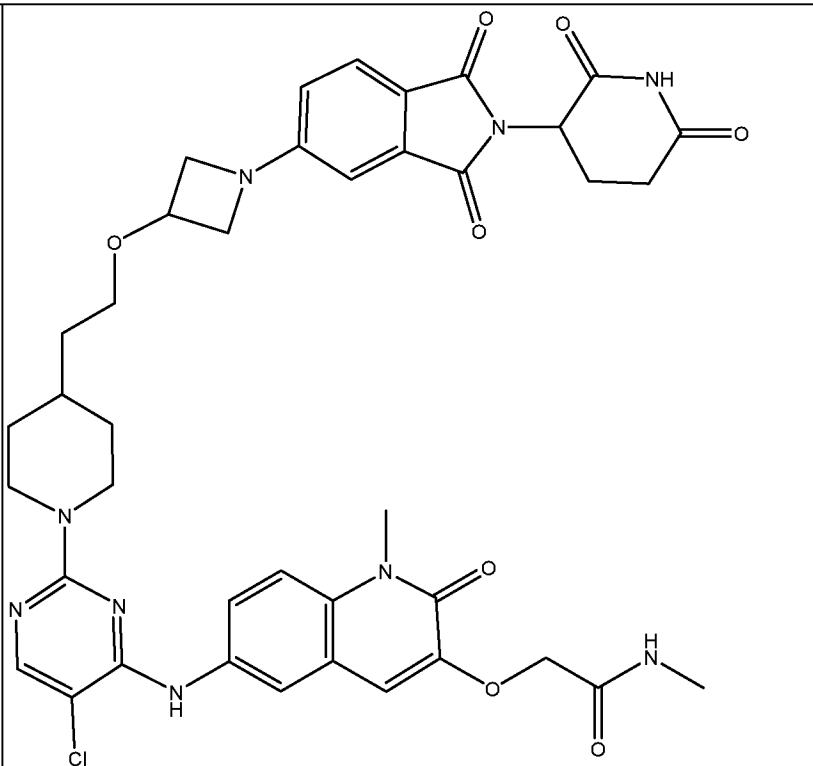
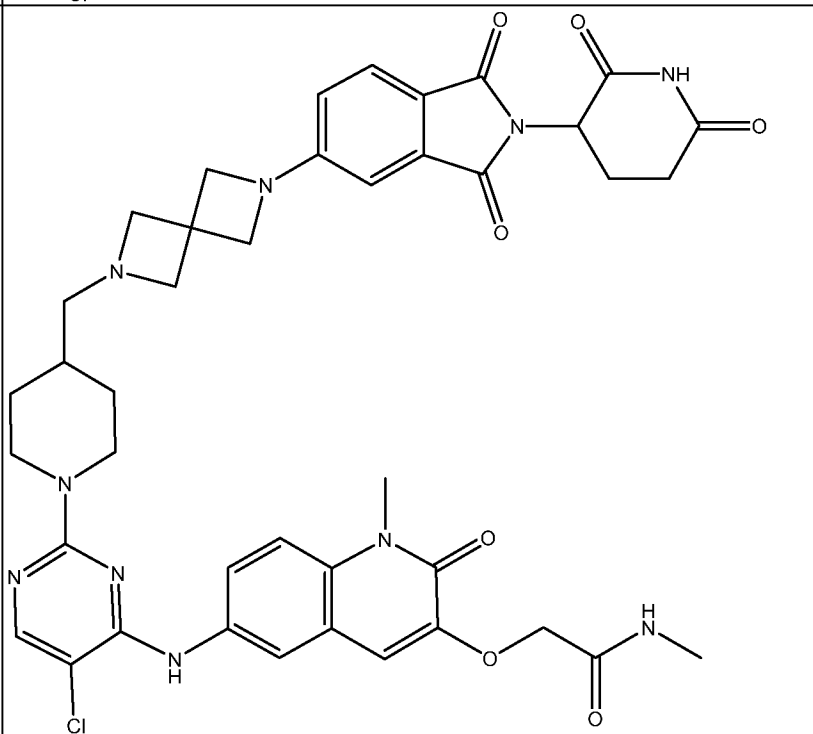
234		2-((6-((5-Хлор-2-(8-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
235		5-(4-((1-(5-Хлор-4-((3-(изоксазол-4-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

236		5-(4-(3-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
237		2-((6-((5-Хлор-2-((3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид Абс.
238		2-((6-((5-Хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)бутил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

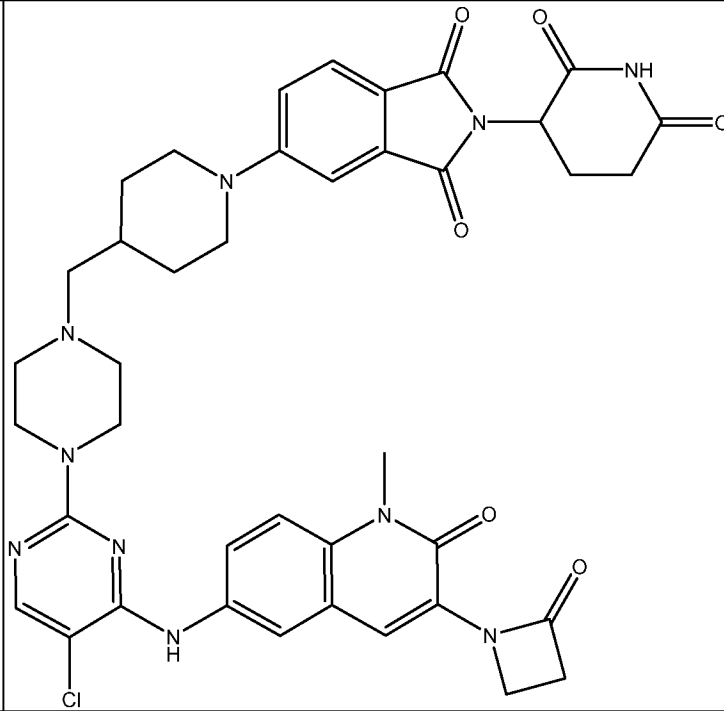
239		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)-N-метилацетамид
240		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

241		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)азепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
242		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азепан-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
243		4-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид

244		2-((6-((5-Хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
245		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
246		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

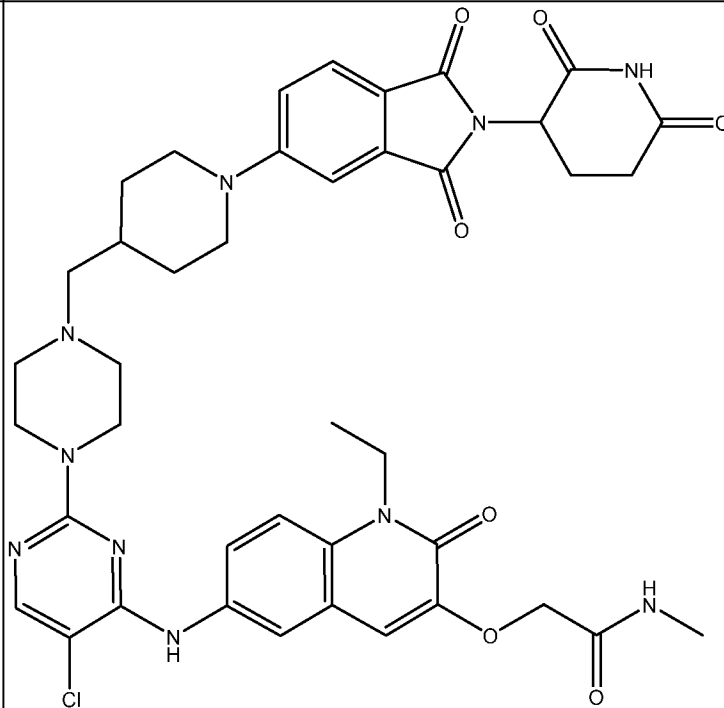
<p>247</p>	 <p>The structure of compound 247 consists of a central pyrimidine ring substituted with a chlorine atom at the 5-position and an amino group at the 2-position. The amino group is linked to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is further substituted with a piperidine ring at the 2-position and a 2,6-dioxoisoindolin-5-yl group at the 4-position. The piperidine ring is substituted with a 2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)ethyl group at the 1-position.</p>	<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
<p>248</p>	 <p>The structure of compound 248 is identical to compound 247, except for the linker between the benzimidazole ring and the piperidine ring. Instead of a 2-(2-(2,6-dioxoisoindolin-5-yl)ethyl) group, it features a 2-(2-(2,6-dioxоisoиндолин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил) group.</p>	<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

249



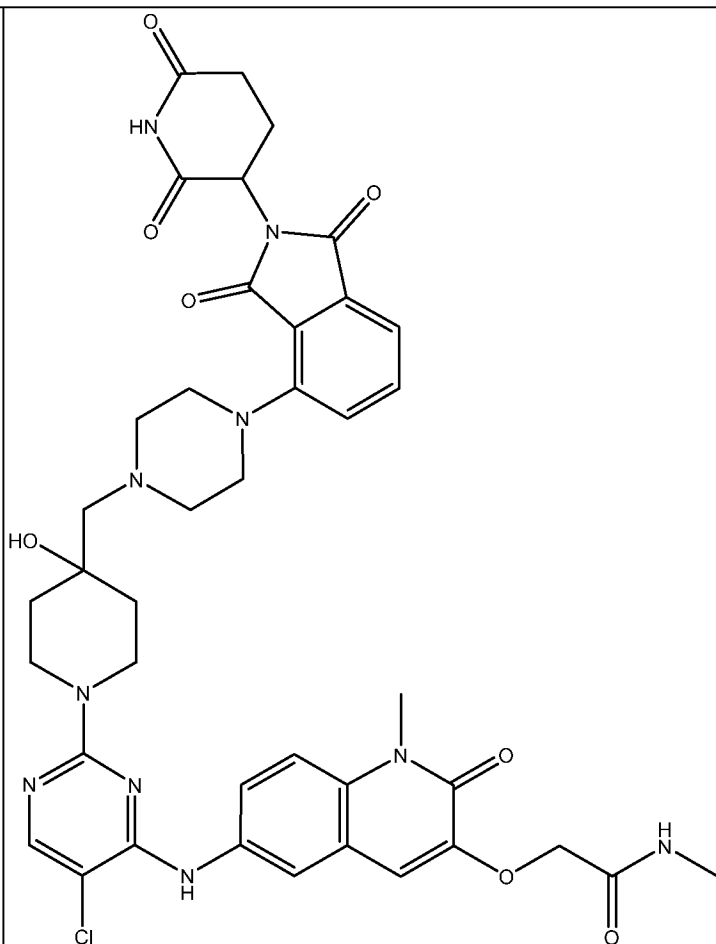
5-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксоазетидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

250



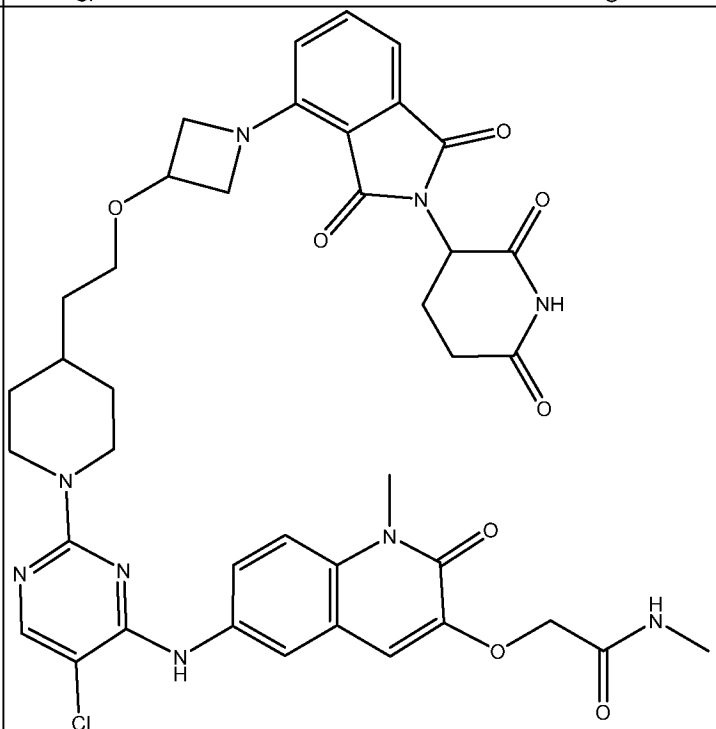
2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

251



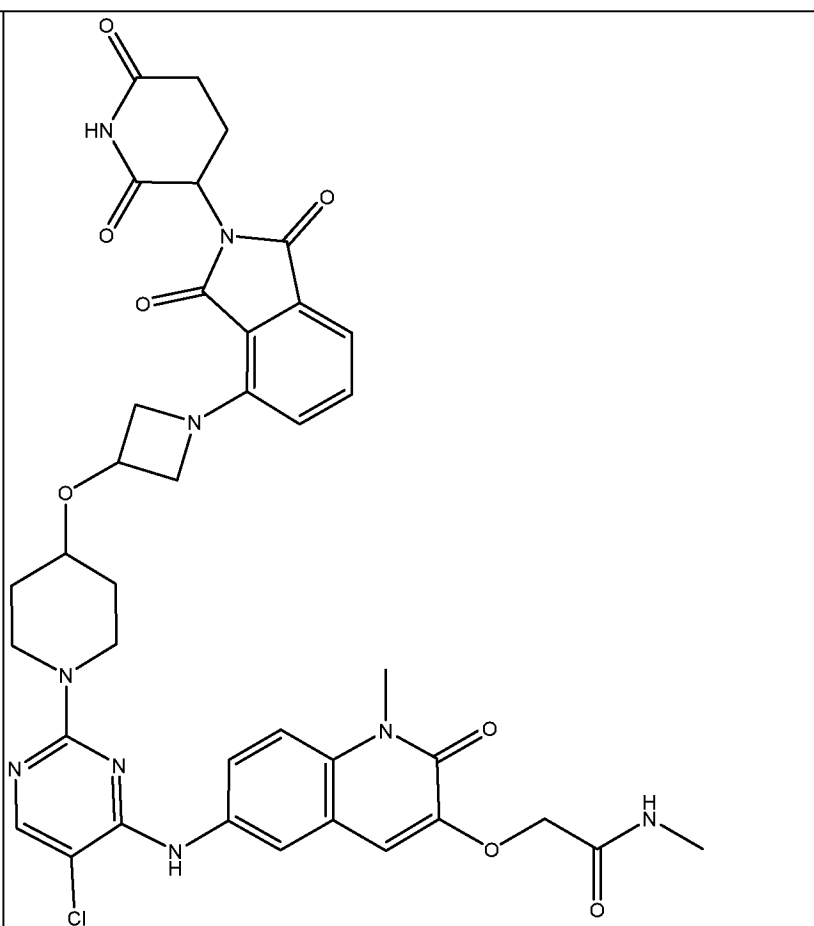
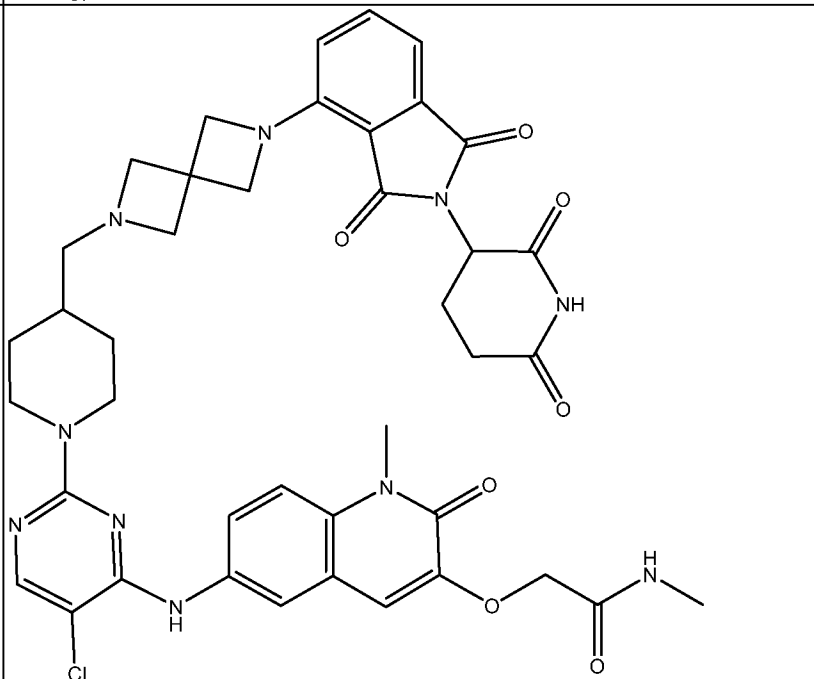
2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

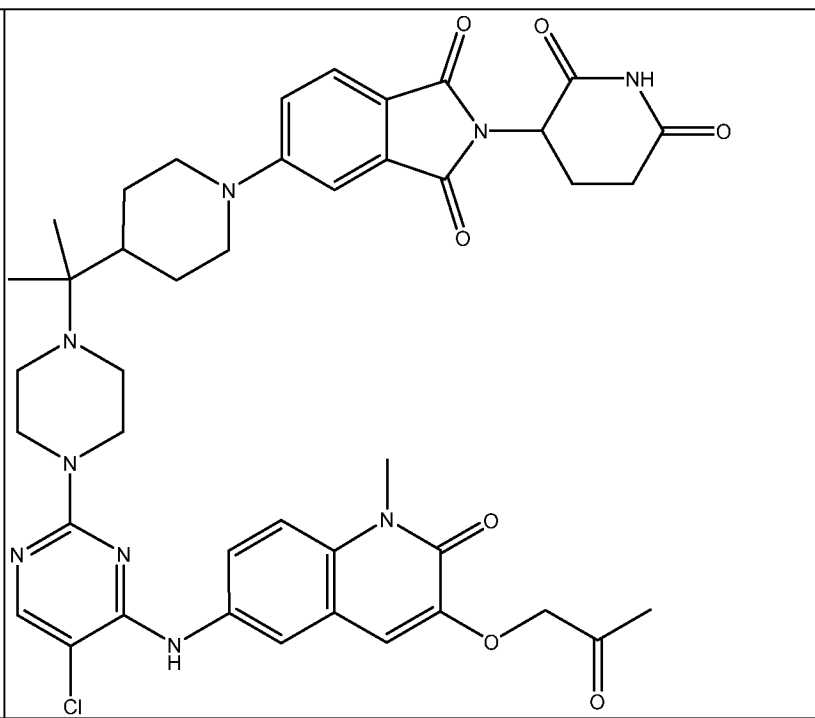
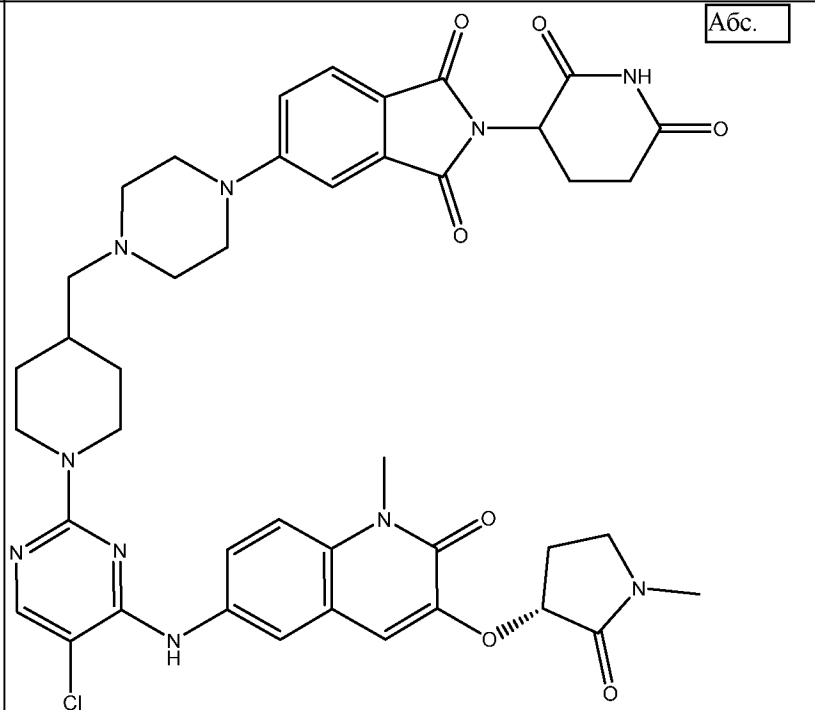
252



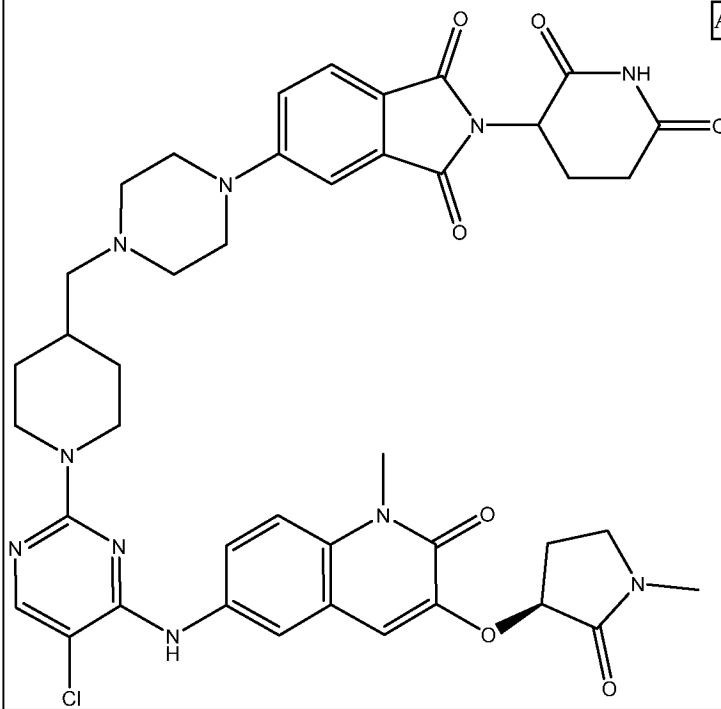
2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)азетидин-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

253		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
254		<p>2-((6-((3,5-Дихлор-6-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>

255		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
256		2-((6-((5-Хлор-2-(4-((6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

257		5-(4-(2-(4-(5-Хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(2-оксопропокси)-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
258		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Абс.</div> 5-(4-(((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(((R)-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

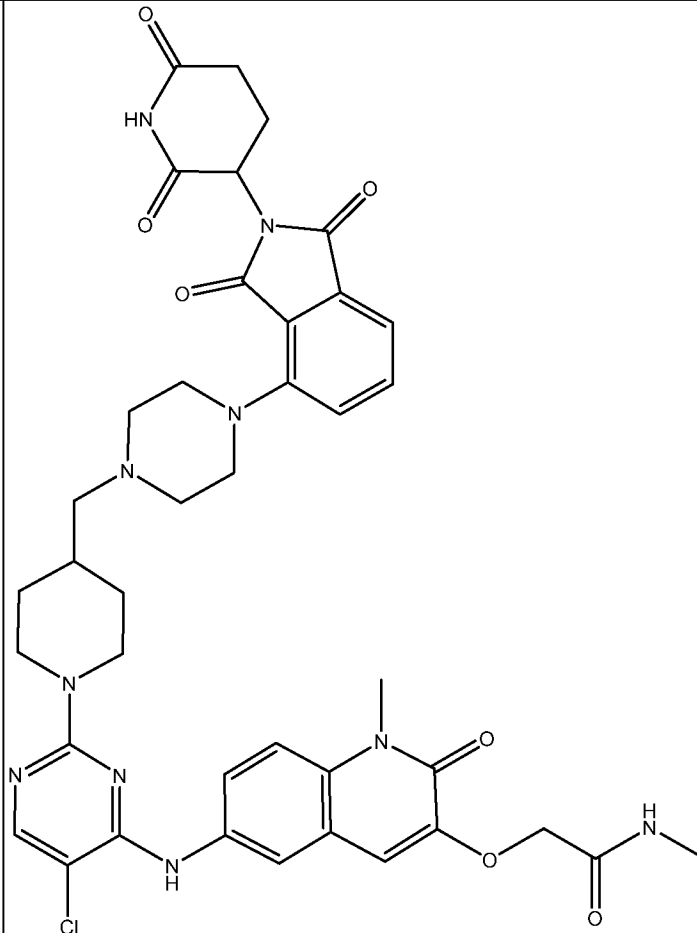
259



Абс.

5-(4-((1-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(((S)-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

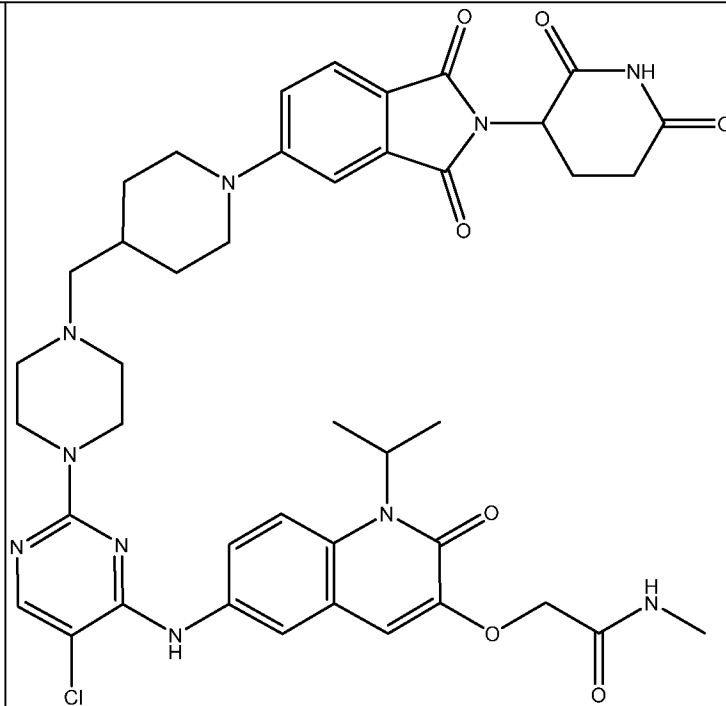
260



2-((6-((5-Хлор-2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

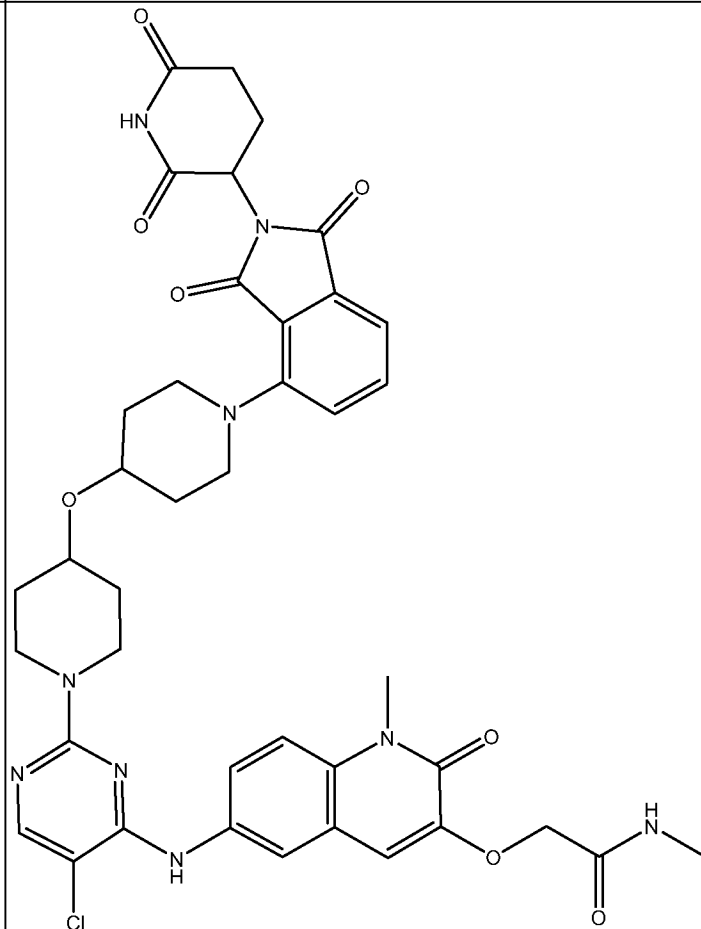
261		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид</p>
262		<p>2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)амино)-N-метилацетамид</p>

263



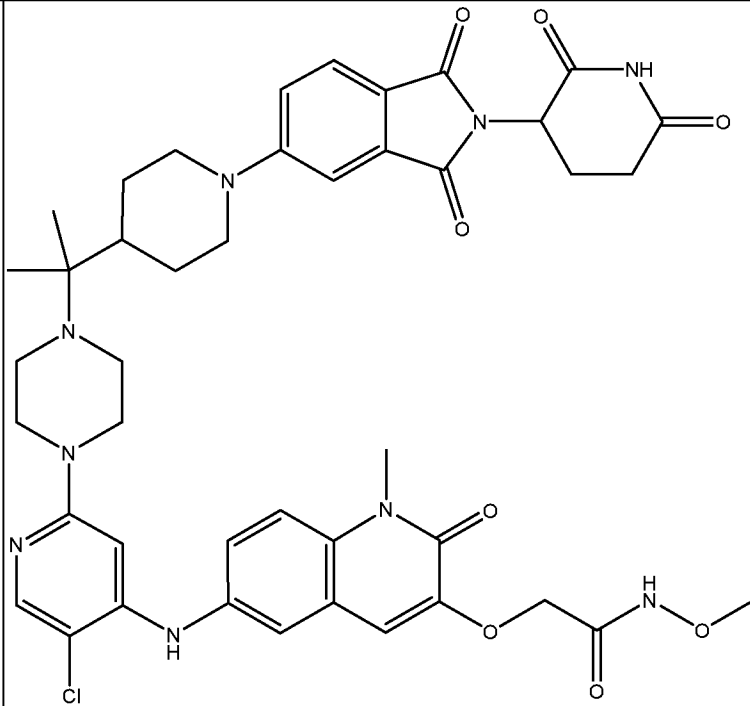
2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

264



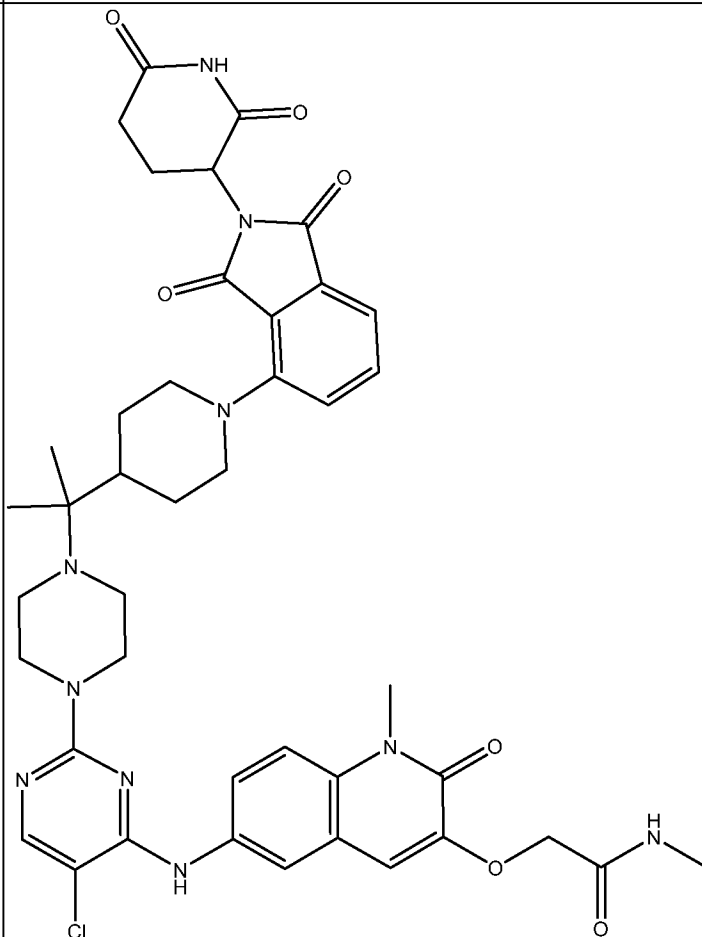
2-((6-((5-Хлор-2-(4-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

265

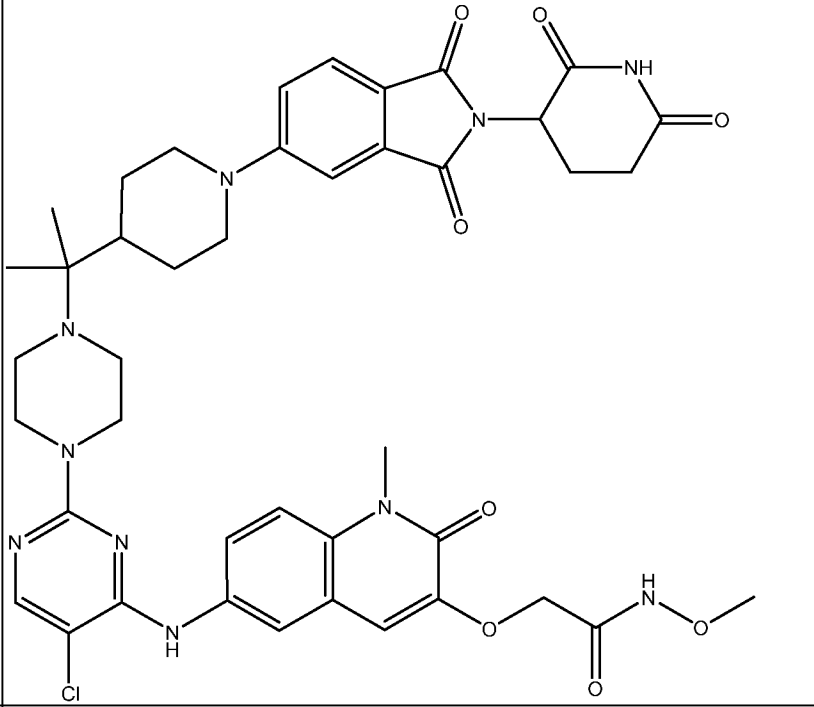
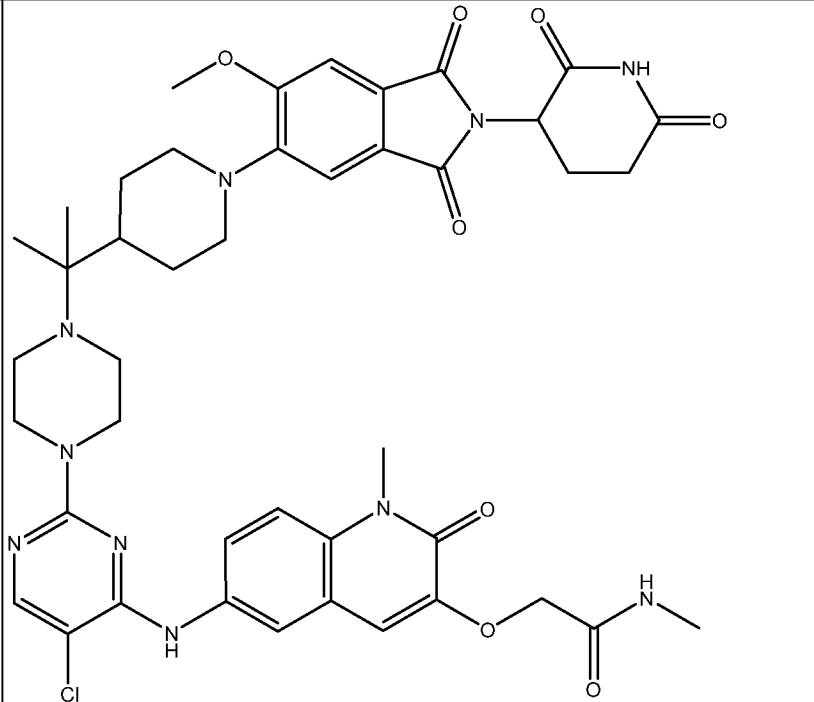


2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метоксиацетамид

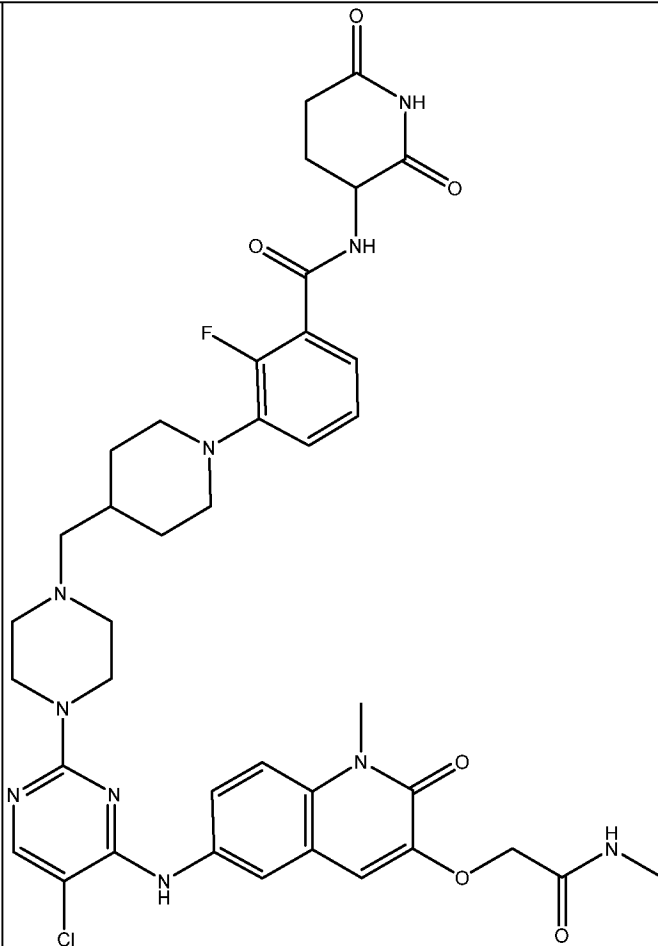
266



2-((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

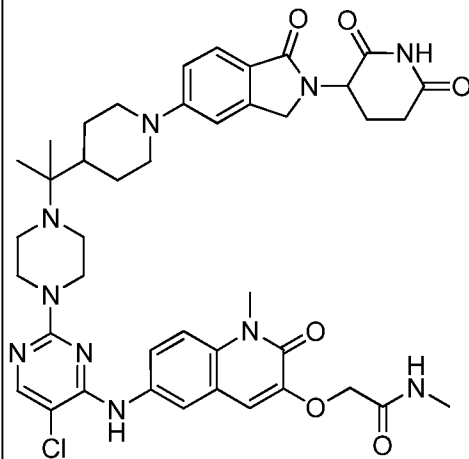
267		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метоксиацетамид
268		2-(((6-((5-Хлор-2-(4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси)-N-метилацетамид

269

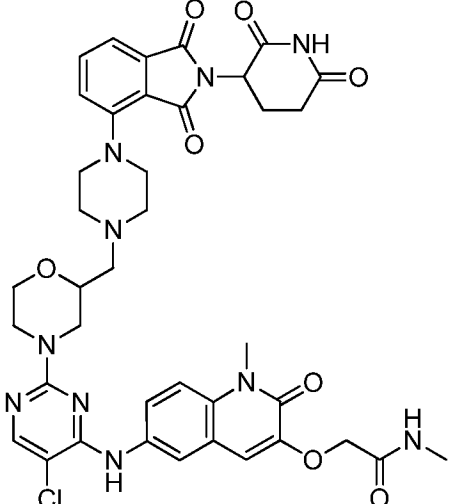
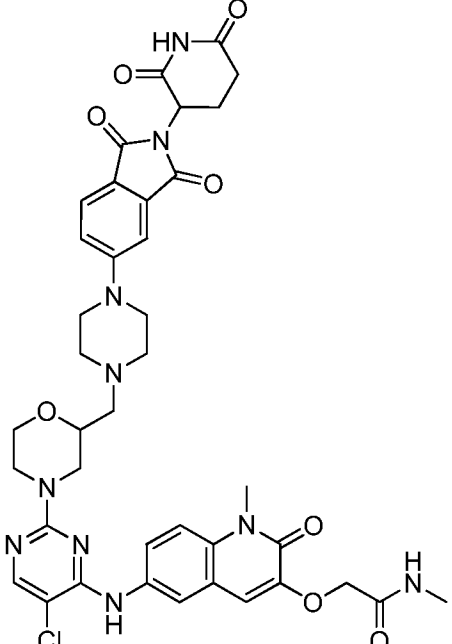
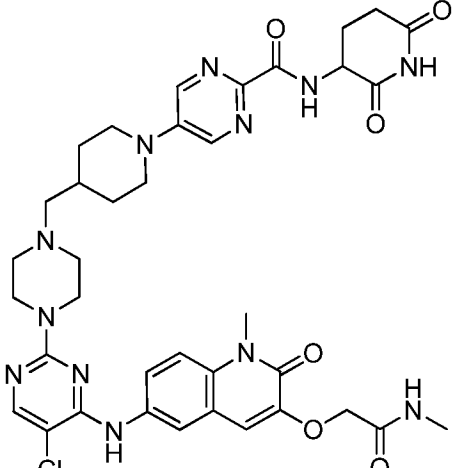


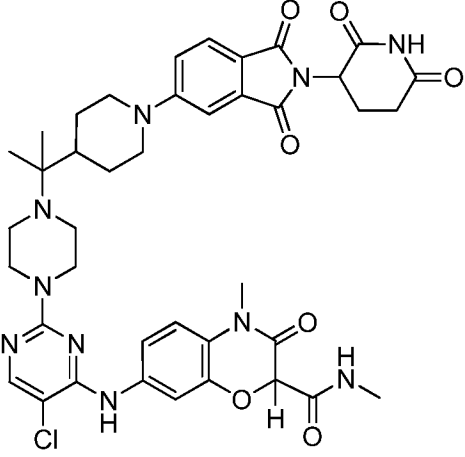
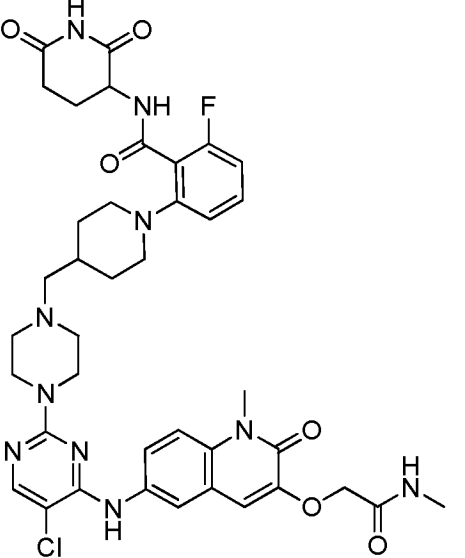
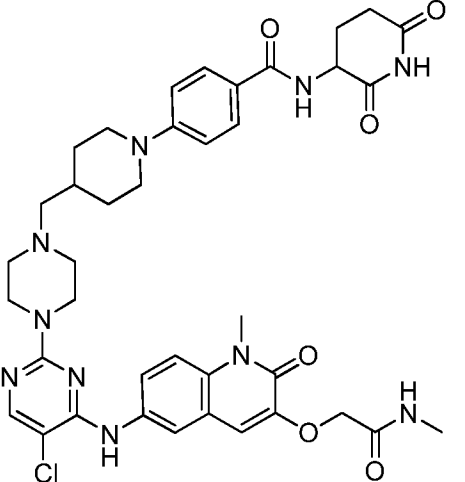
3-(4-((4-(5-Хлор-4-((1-метил-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

270

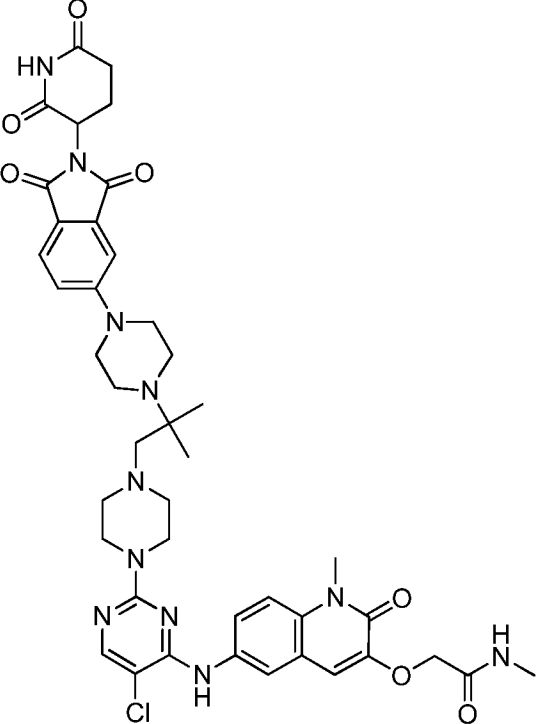
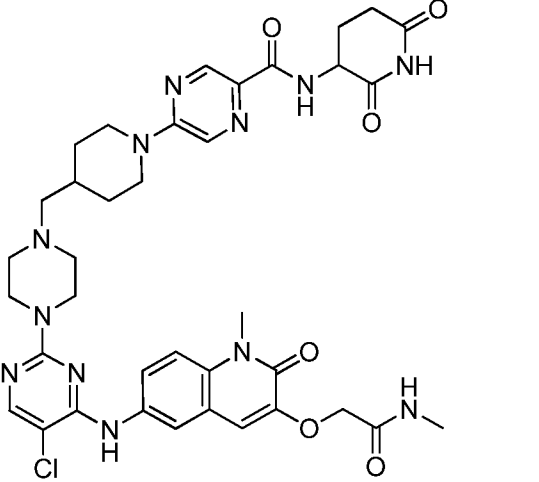
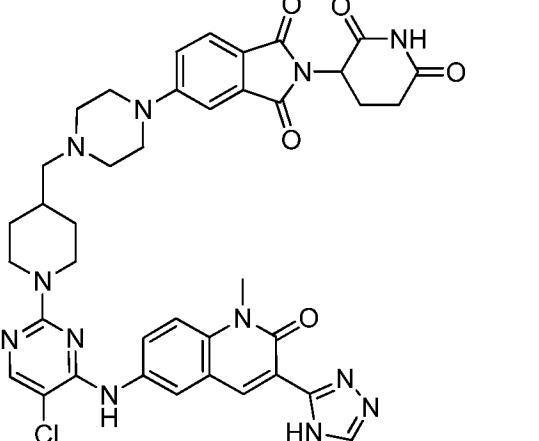


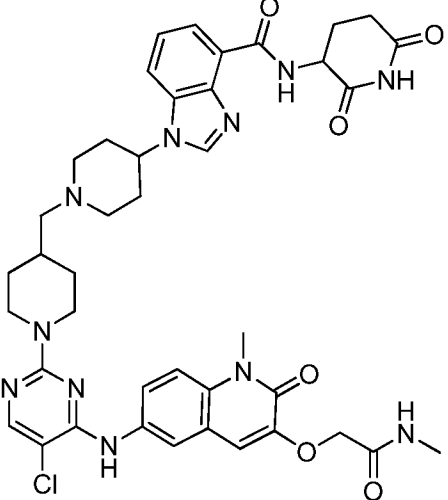
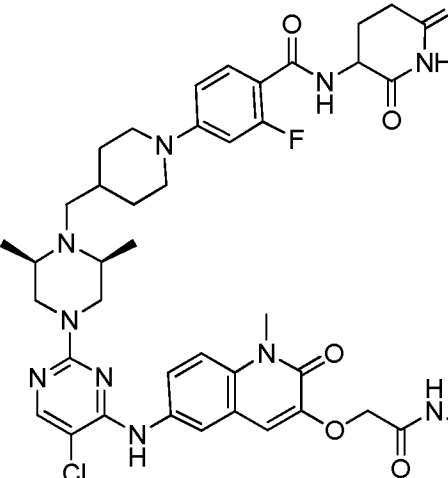
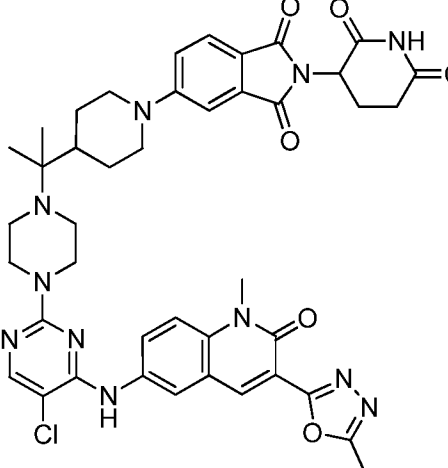
2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

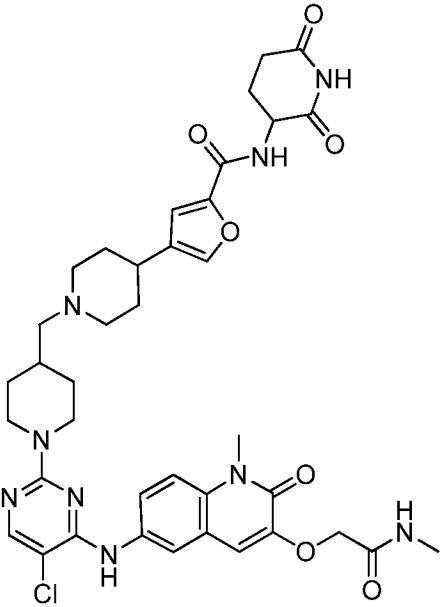
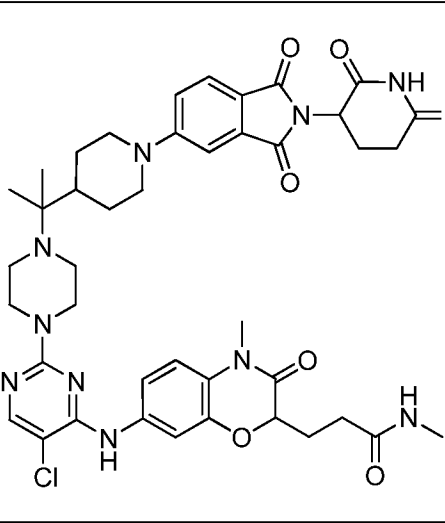
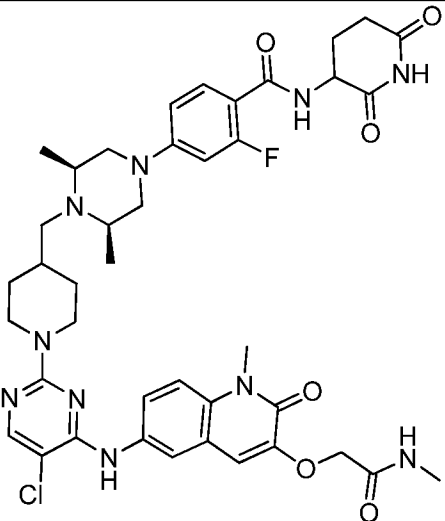
271		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)морфолин-4-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
272		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)морфолин-4-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
273		5-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид

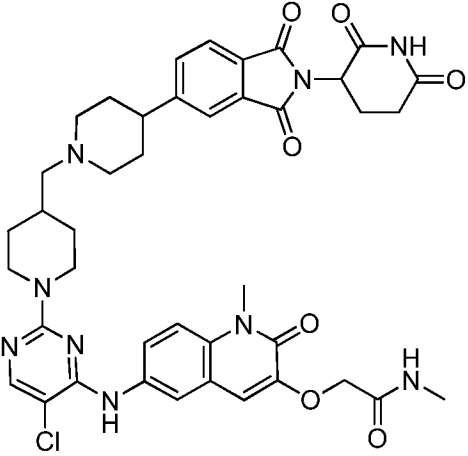
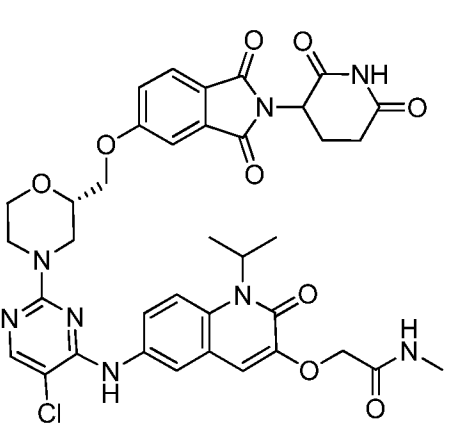
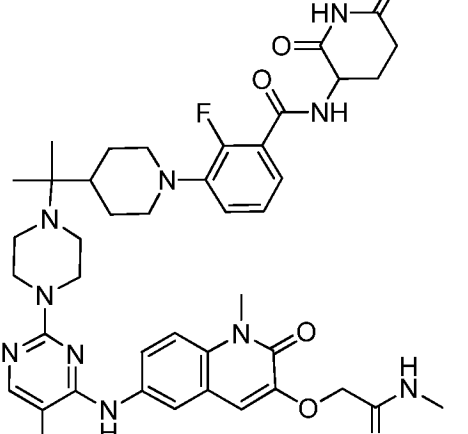
274		7-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-N,4-диметил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид
275		2-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторбензамид
276		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)бензамид

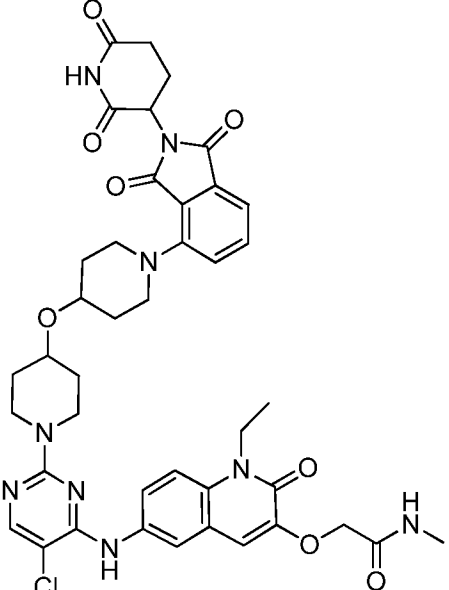
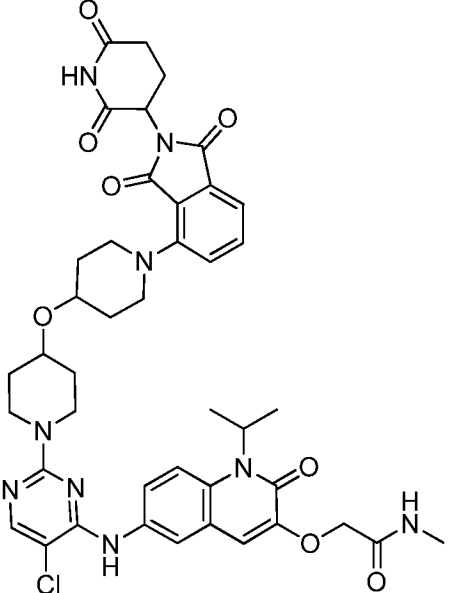
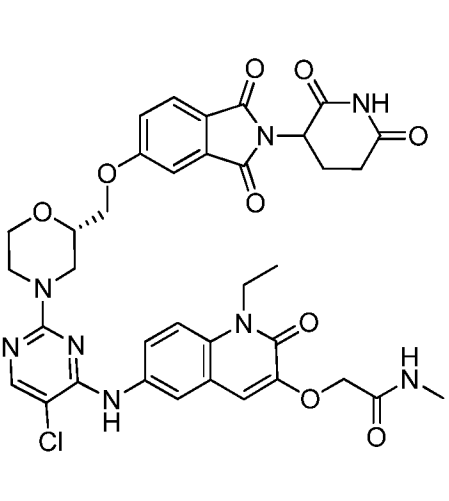
277		<p>5-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид</p>
278		<p>6-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>
279		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-метилпропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид</p>

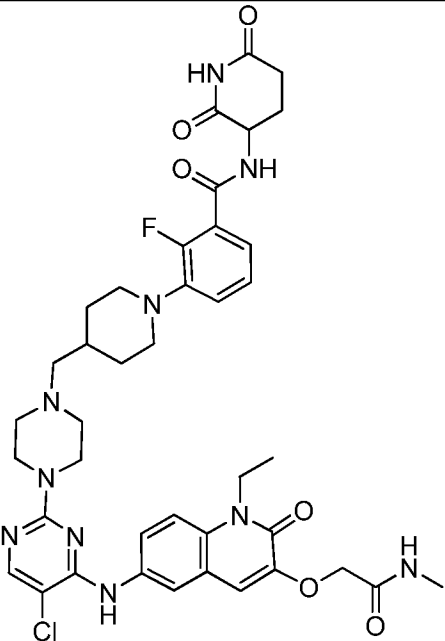
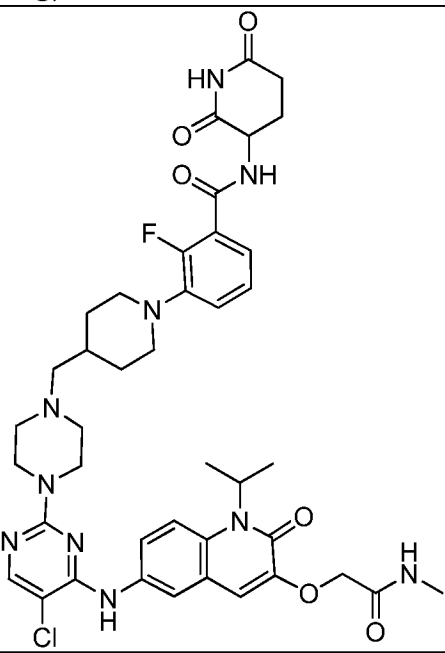
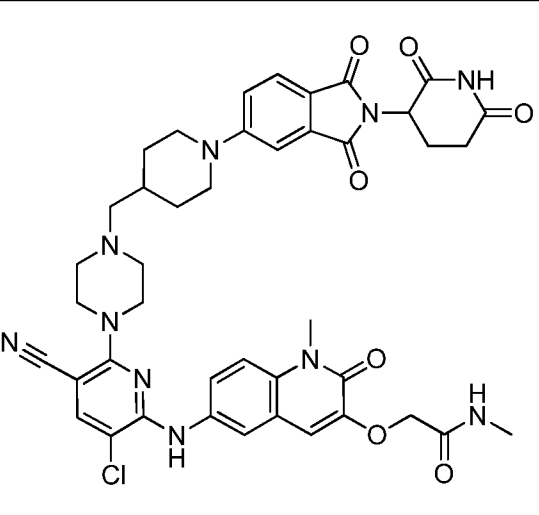
280		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2- {4-[2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1,3-диоксо-2,3- дигидро-1H-изоиндол- 5-ил]пиперазин-1-ил}- 2- метилпропил)пиперази н-1-ил]пиримидин-4- ил}амино)-1-метил-2- оксо-1,2- дигидрохиолин-3- ил]окси}-N- метилацетамид</p>
281		<p>5-[4-({4-[5-Хлор-4-({1- метил-3- [(метилкарбамоил)мето кси]-2-оксо-1,2- дигидрохиолин-6- ил}амино)пиримидин- 2-ил]пиперазин-1- ил}метил)пиперидин-1- ил]-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)пиразин-2- карбоксамид</p>
282		<p>5-(4-{{1-(5-Хлор-4-{{1- метил-2-оксо-3-(4H- 1,2,4-триазол-3-ил)-1,2- дигидрохиолин-6- ил]амино} пиримидин- 2-ил)пиперидин-4- ил]метил} пиперазин-1- ил)-2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-2,3-дигидро-1H- изоиндол-1,3-дион</p>

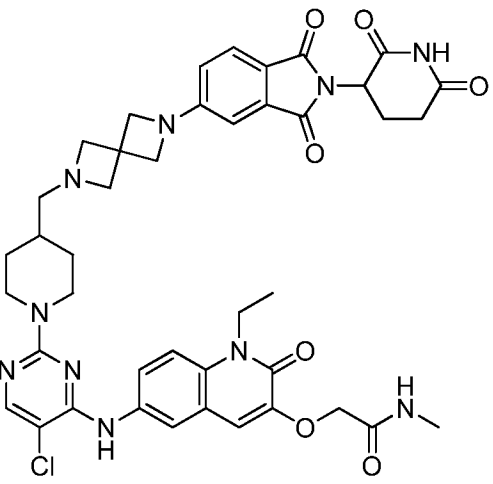
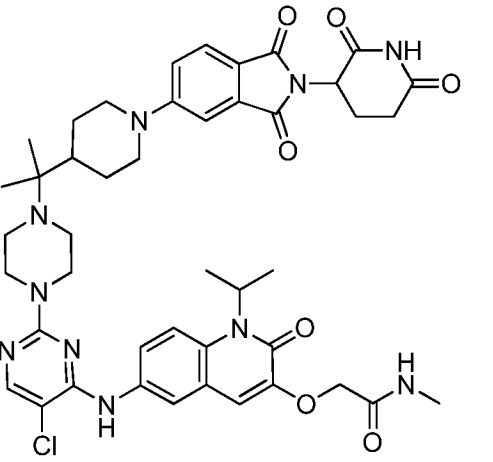
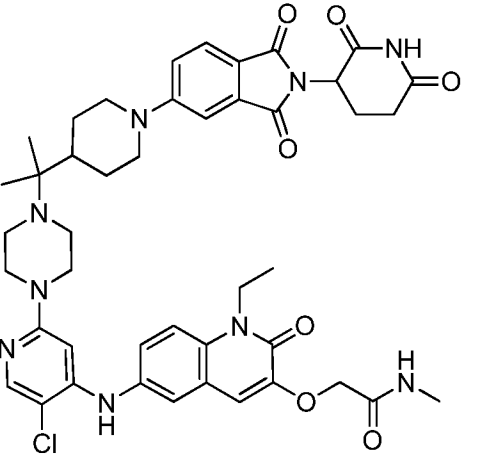
283		1-[1-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-4-карбоксамид
284		4-(4-{{(2R,6S)-4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}метил}пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
285		5-(4-{{2-[4-(5-Хлор-4-{{1-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропан-2-ил}пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион

286		4-[1-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фуран-2-карбоксамид
287		3-[7-({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}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-ил]-N-метилпропанамид
288		4-[(3R,5S)-4-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

289		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
290		2-{{6-({5-Хлор-2-[(2S)-2-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}метил)морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
291		3-[4-(2-{{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

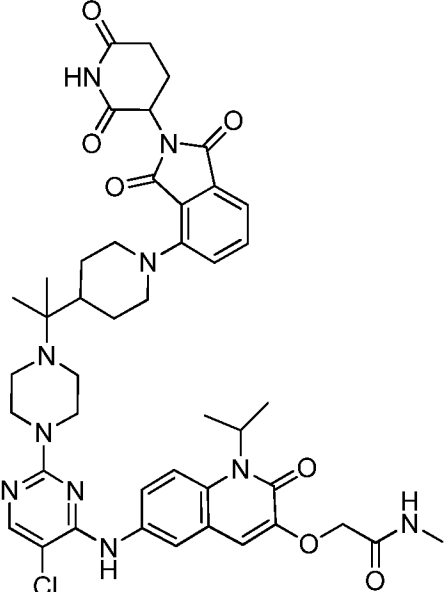
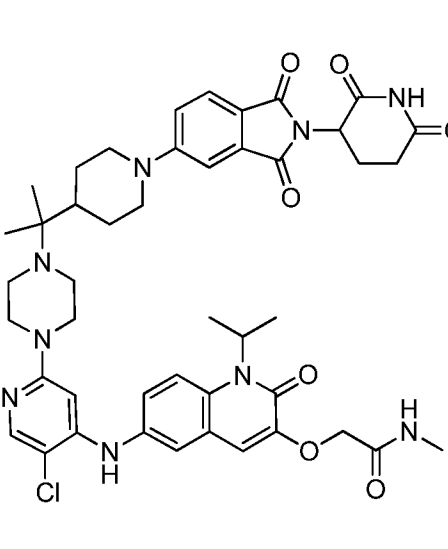
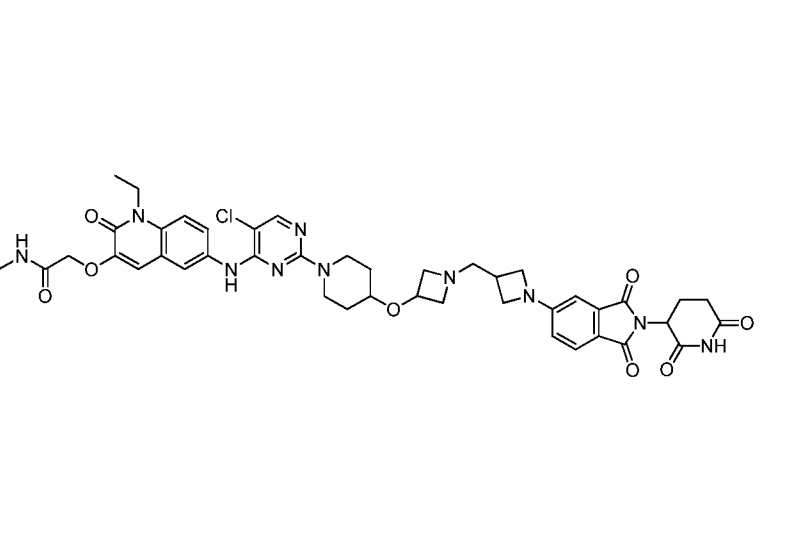
292		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
293		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
294		2-{{6-({5-Хлор-2-[(2S)-2-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}метил)морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

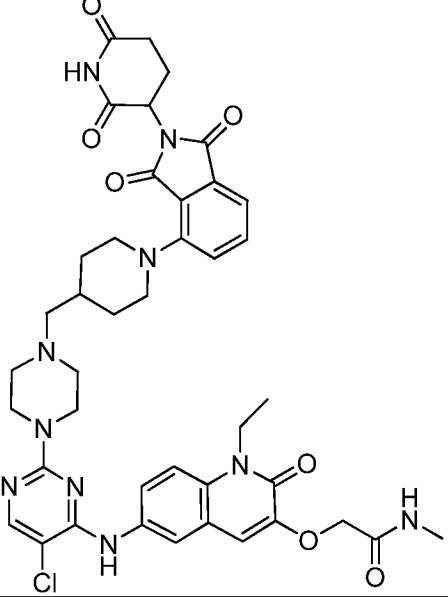
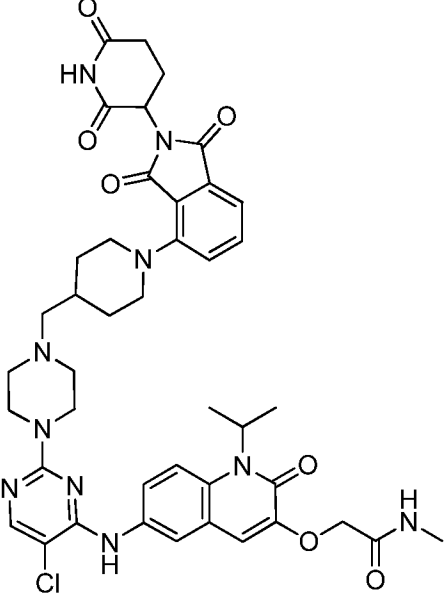
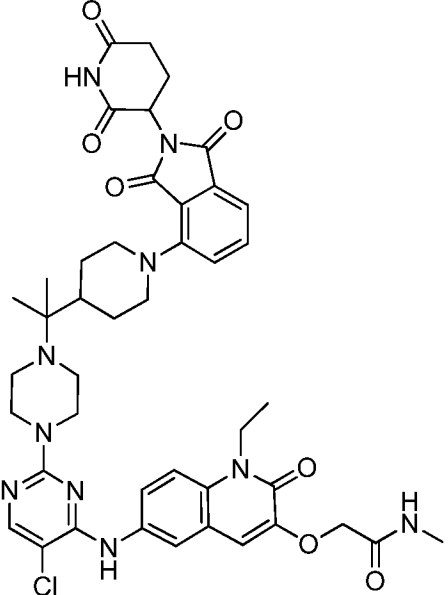
295		<p>3-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-этил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид</p>
296		<p>3-[4-({4-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид</p>
297		<p>2-{{6-({3-Хлор-5-циано-6-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид</p>

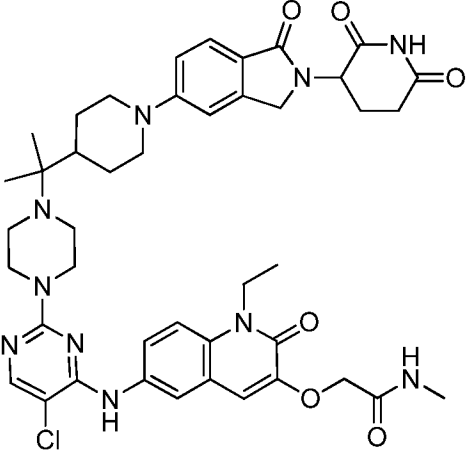
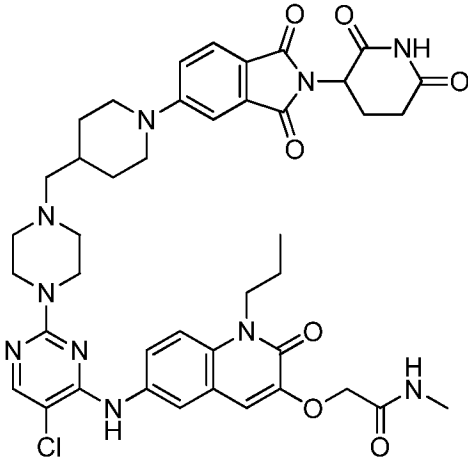
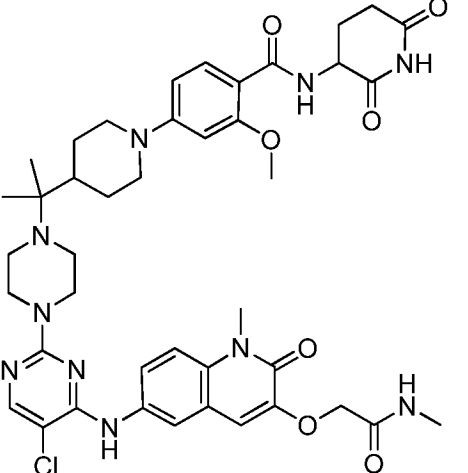
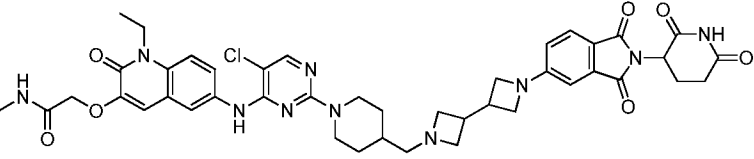
298		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
299		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил} пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
300		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил} пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил} амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

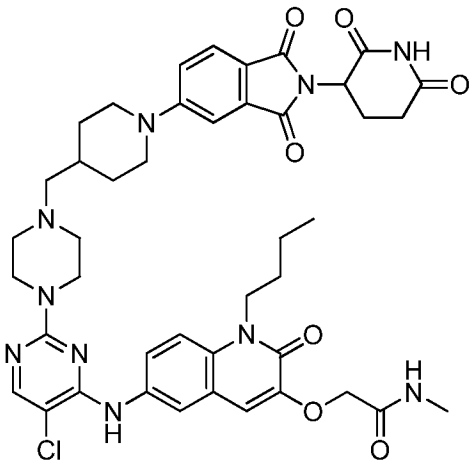
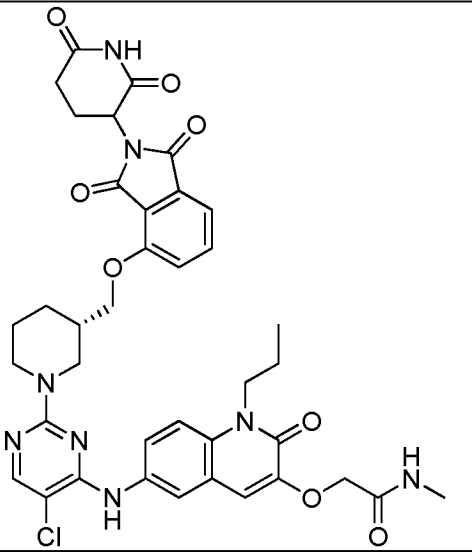
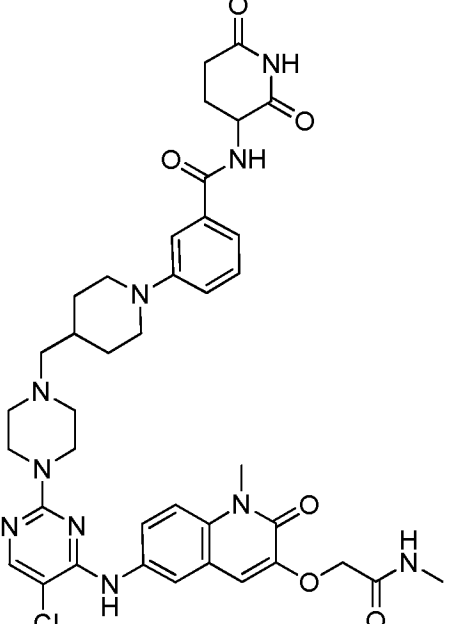
301		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
302		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1'-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-[1,3'-биазетидин]-3-ил} метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
303		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
304		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил} пропан-2-ил)пиперазин-1-

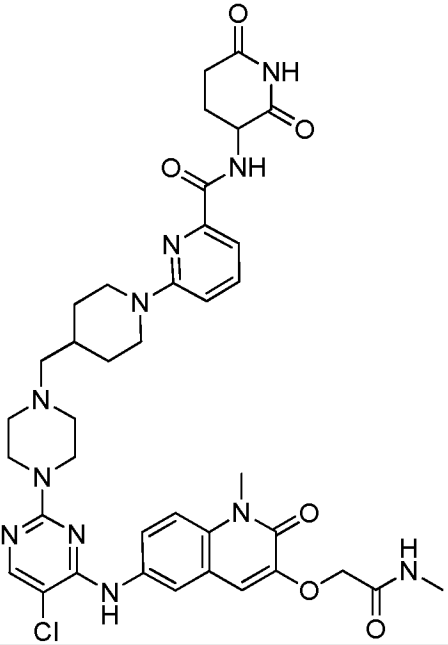
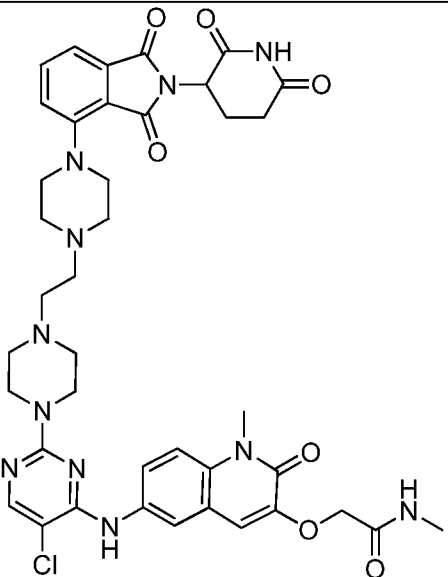
		ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
305		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
306		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({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}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

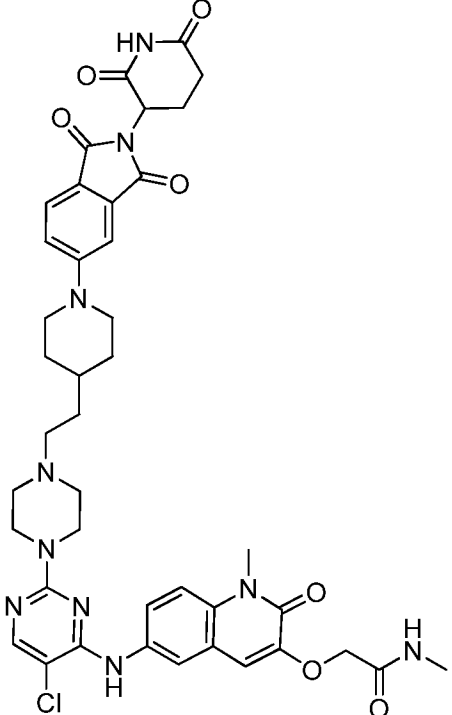
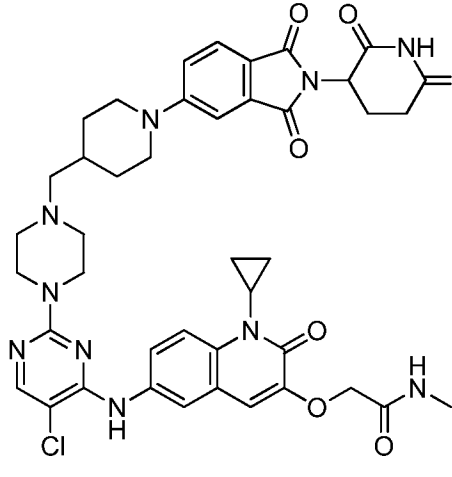
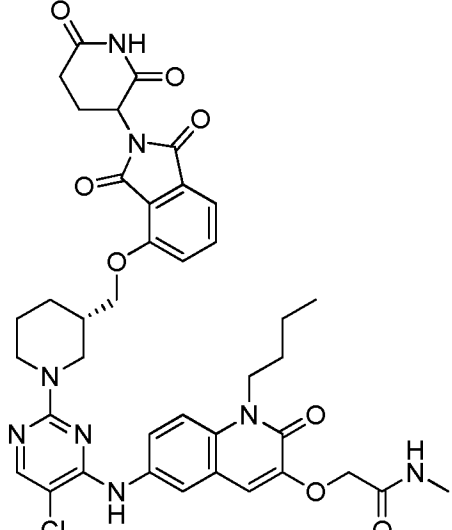
307		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
308		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
309		2-[(6-{{5-Хлор-2-(4-{{1-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]азетидин-3-ил}метил)азетидин-3-ил]окси}}пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино}-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

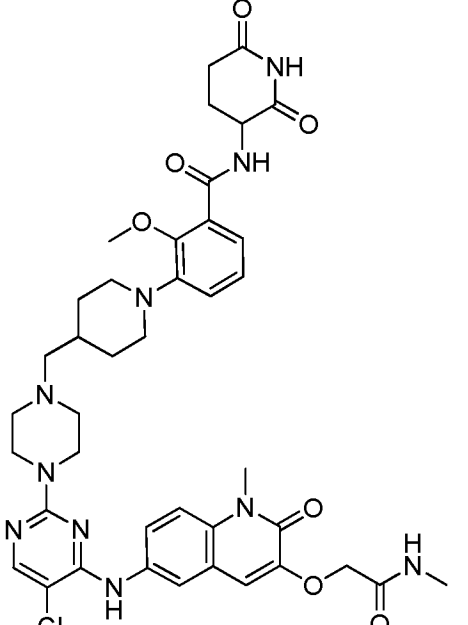
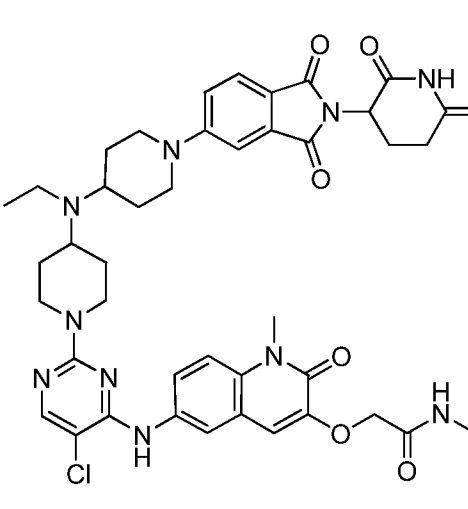
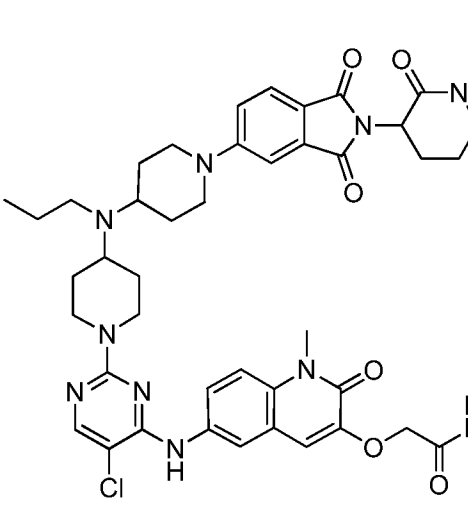
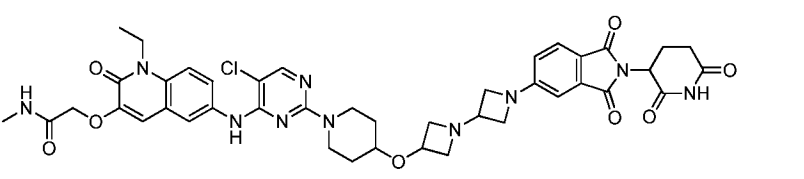
310		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
311		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
312		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

313		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}}пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
314		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
315		4-[4-(2-{{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
316		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1'-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-[3,3'-биазетидин]-1-ил}}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-

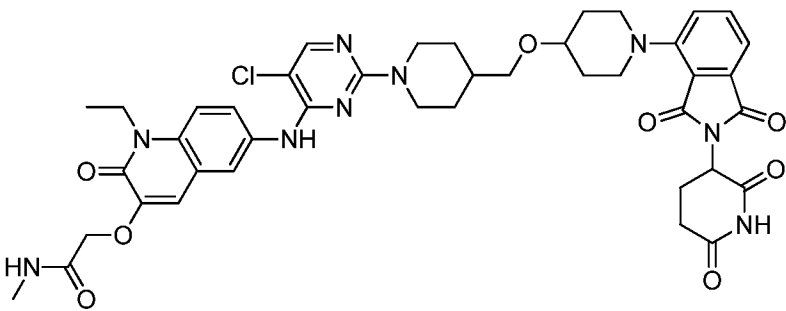
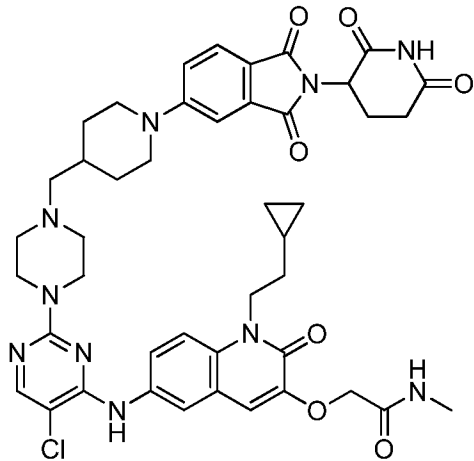
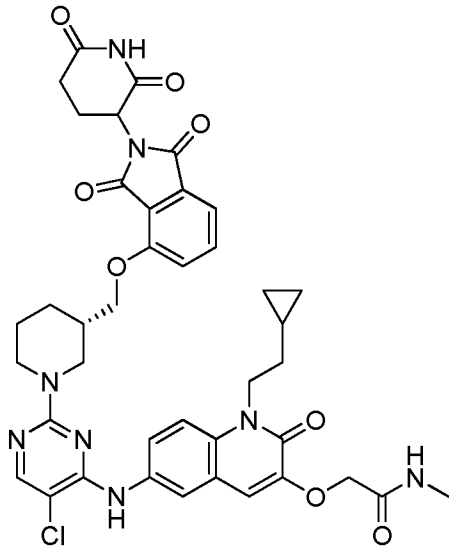
		оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
317		2-{{1-Бутил-6-({5-хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
318		2-{{6-({5-Хлор-2-[(3S)-3-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
319		3-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)бензамид

320		<p>6-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид</p>
321		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}этил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид</p>

322		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2- {1-[2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1,3-диоксо-2,3- дигидро-1Н-изоиндол- 5-ил]пиперидин-4- ил}этил)пиперазин-1- ил]пиримидин-4- ил}амино)-1-метил-2- оксо-1,2- дигидрохиолин-3- ил]окси}-N- метилацетамид</p>
323		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4- ({1-[2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1,3-диоксо-2,3- дигидро-1Н-изоиндол- 5-ил]пиперидин-4- ил}метил)пиперазин-1- ил]пиримидин-4- ил}амино)-1- циклопропил-2-оксо- 1,2-дигидрохиолин-3- ил]окси}-N- метилацетамид</p>
324		<p>2-{{1-Бутил-6-({5-хлор- 2-[(3S)-3-({2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1,3-диоксо-2,3- дигидро-1Н-изоиндол- 4- ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4- ил}амино)-2-оксо-1,2- дигидрохиолин-3- ил]окси}-N- метилацетамид</p>

325		3-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
326		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}(этил)амино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
327		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}(пропил)амино)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
328		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1'-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-

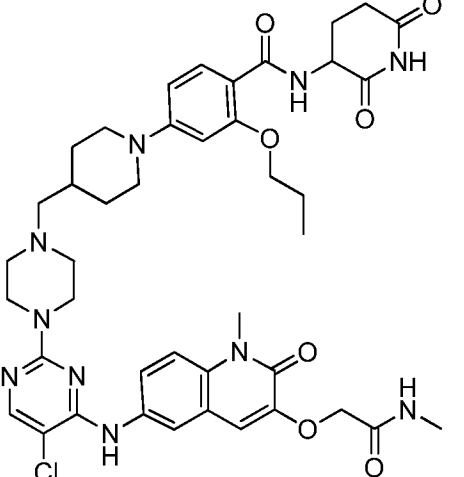
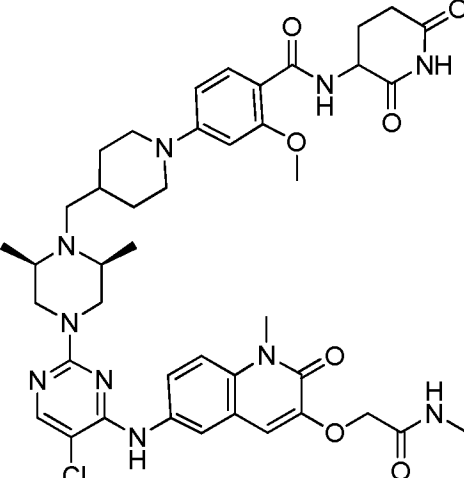
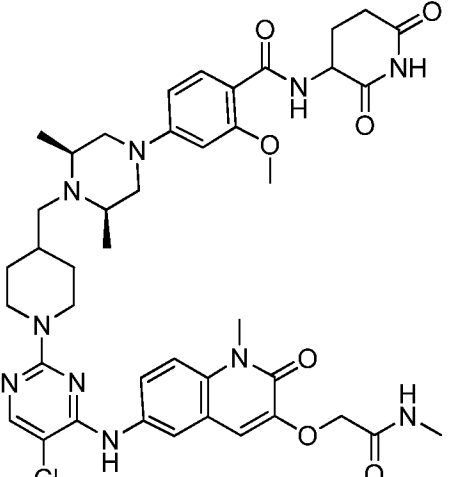
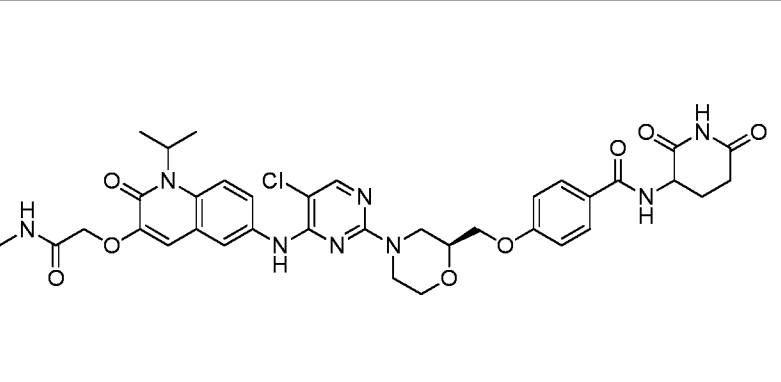
		5-ил]-[1,3'-биазетидин]-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
329		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
330		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
331		2-({6-[(5-Хлор-2-{{4-[[({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}окси)метил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

332		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[[{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)метил]пиперидин-1-ил} пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
333		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил} метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-(2-циклопропилэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
334		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-циклопропилэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

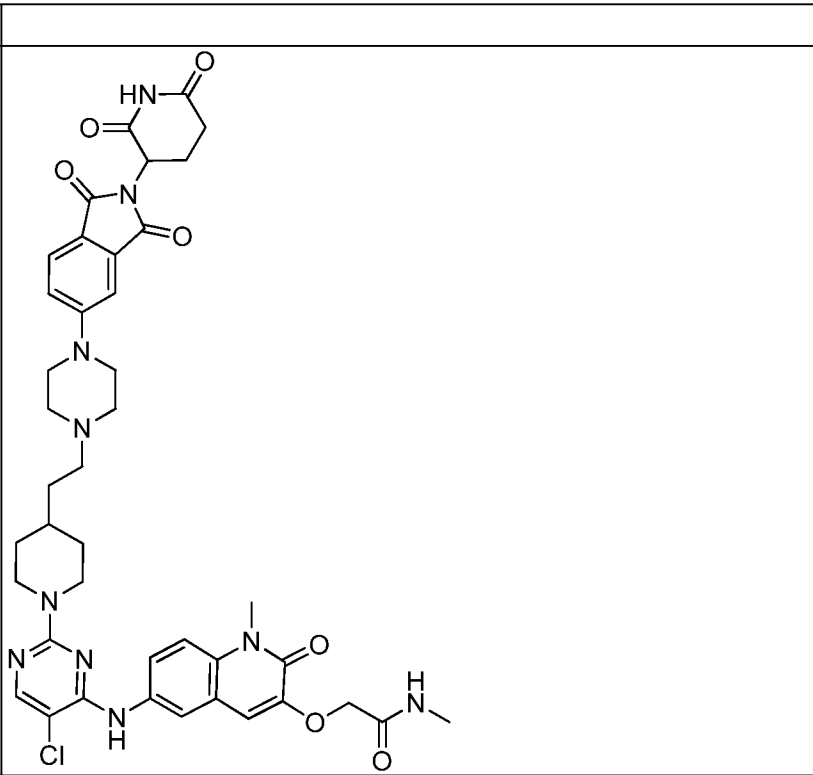
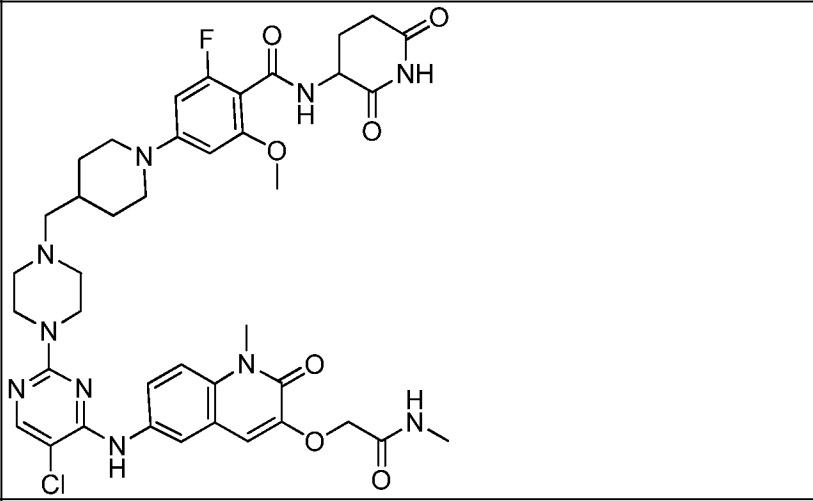
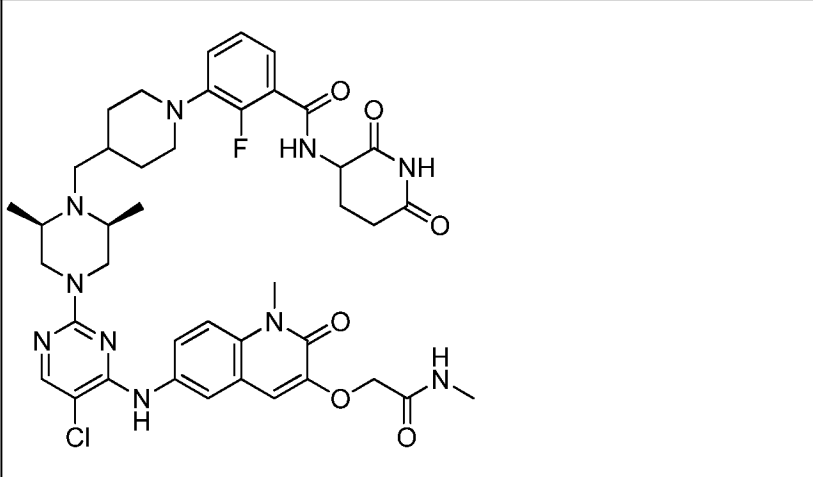
335		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}этил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
336		2-{{6-({5-Хлор-2-[(3S)-3-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
337		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пропил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

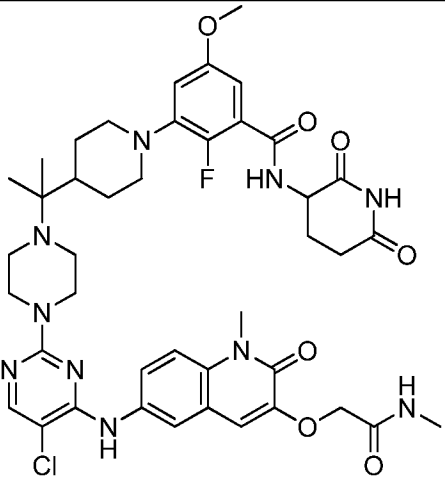
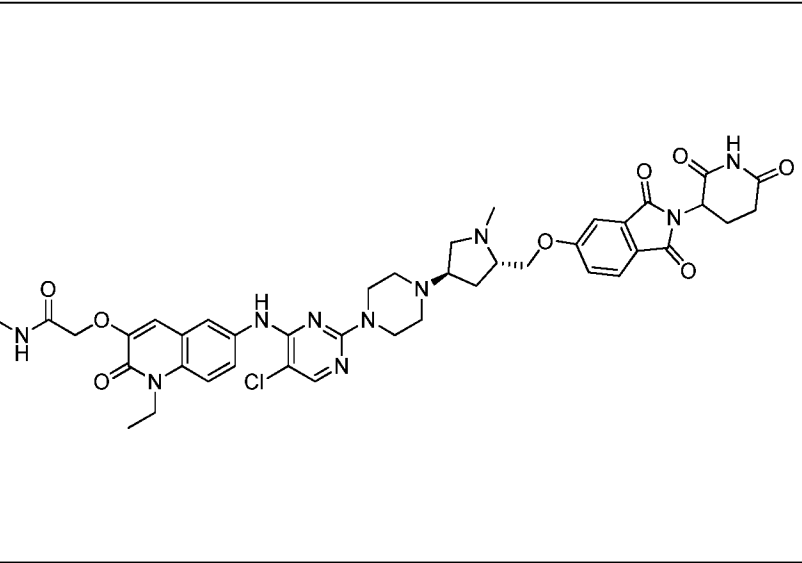
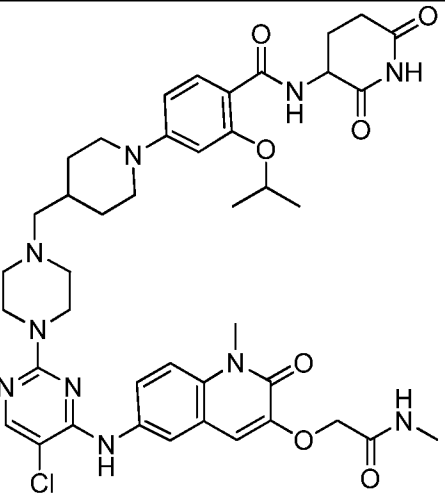
338		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}бутил)пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
339		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
340		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
341		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

		ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
342		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
343		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-циклогексил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
344		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-этоксибензамид

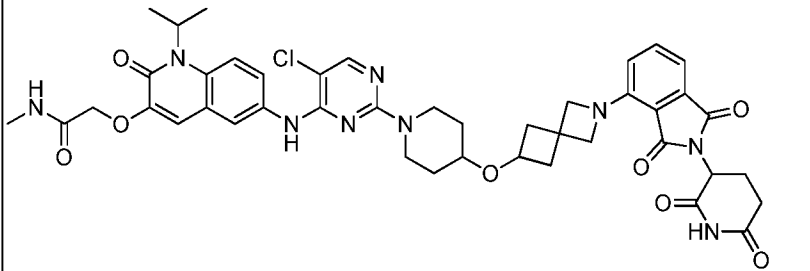
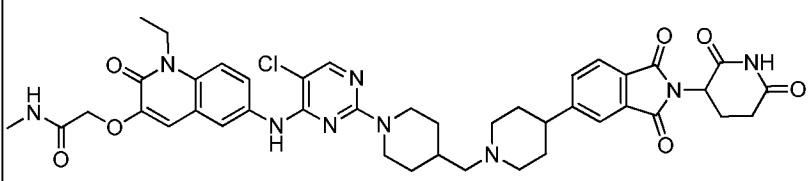
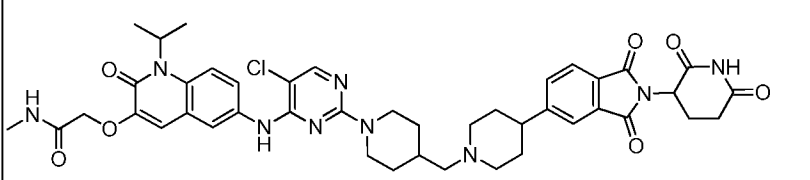
345		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-пропоксибензамид
346		4-(4-{{(2R,6S)-4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}метил}пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
347		4-[(3R,5S)-4-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
348		4-{{(2S)-4-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]морфолин-2-ил}метокси}-N-(2,6-диоксопиперидин-3-

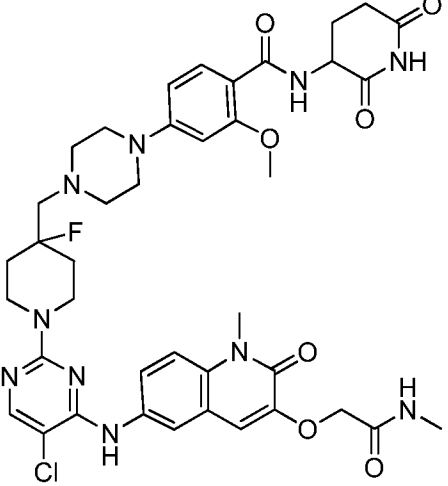
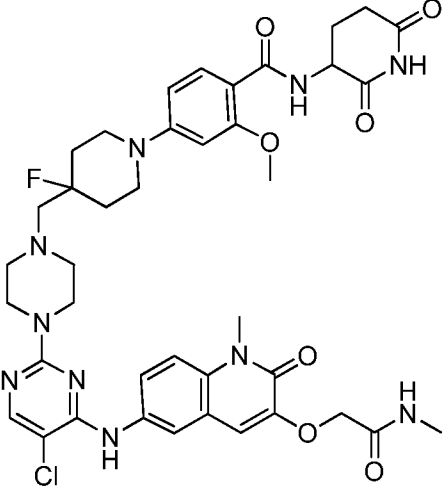
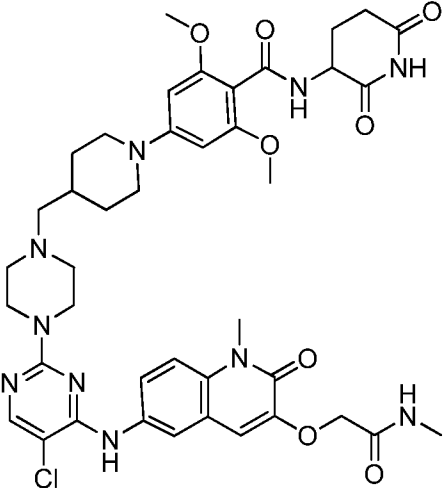
349		<p>ил)бензамид 5-{[(2S)-4-[5-Хлор-4- ({3- [(метилкарбамоил)мето кси]-2-оксо-1-(пропан- 2-ил)-1,2- дигидрохинолин-6- ил}амино)пиримидин- 2-ил]морфолин-2- ил]метокси}-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)пиридин-2- карбоксамид</p>
350		<p>4-{[(2S)-4-[5-Хлор-4- ({3- [(метилкарбамоил)мето кси]-2-оксо-1-(пропан- 2-ил)-1,2- дигидрохинолин-6- ил}амино)пиримидин- 2-ил]морфолин-2- ил]метокси}-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-2-фторбензамид</p>
351		<p>4-{[(2S)-4-[5-Хлор-4- ({3- [(метилкарбамоил)мето кси]-2-оксо-1-(пропан- 2-ил)-1,2- дигидрохинолин-6- ил}амино)пиримидин- 2-ил]морфолин-2- ил]метокси}-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-2-метоксибензамид</p>
352		<p>2-({6-[(5-Хлор-2-{{4- [(1r,3r)-3-{{4-[2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1-оксо-2,3-дигидро- 1H-изоиндол-4- ил]пиперидин-1- ил}циклобутокси]пипе ридин-1- ил}пиримидин-4- ил)амино]-2-оксо-1- (пропан-2-ил)-1,2- дигидрохинолин-3- ил}окси)-N-</p>

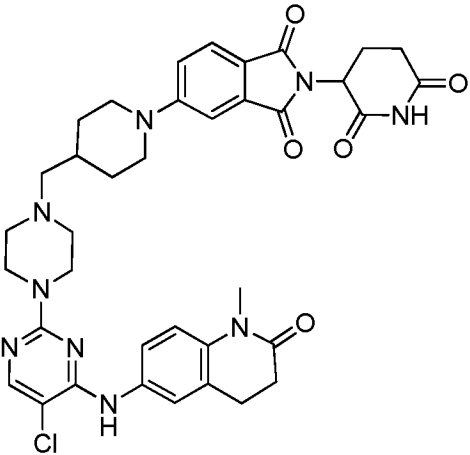
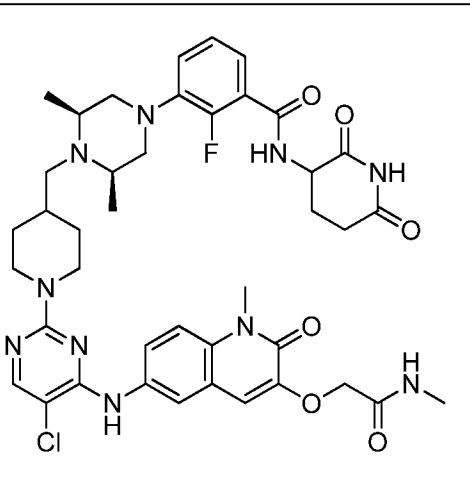
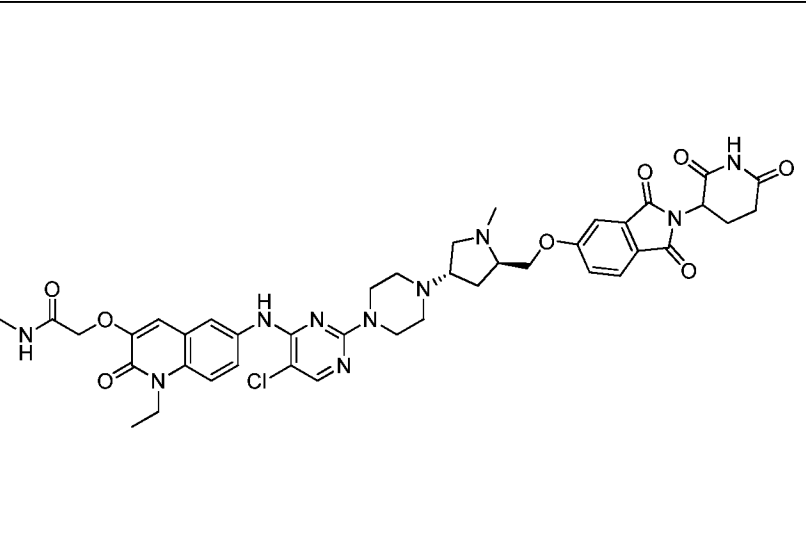
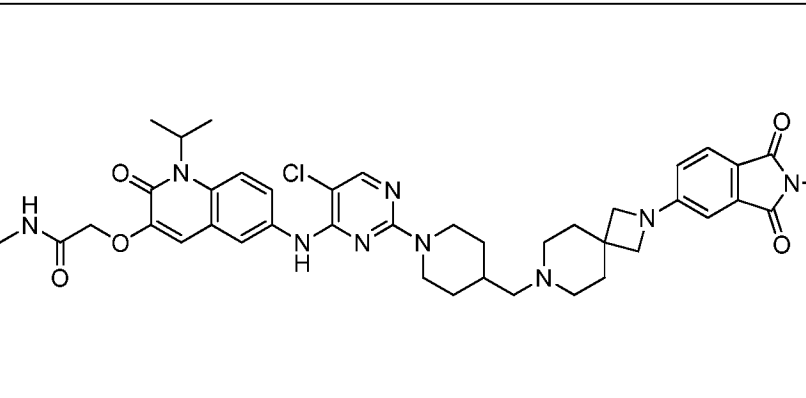
353		метилацетамид 2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
354		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-6-метоксибензамид
355		3-(4-{{(2R,6S)-4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}метил}пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

356		3-[4-(2-{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
357		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3R,5S)-5-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
358		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-(пропан-2-илокси)бензамид

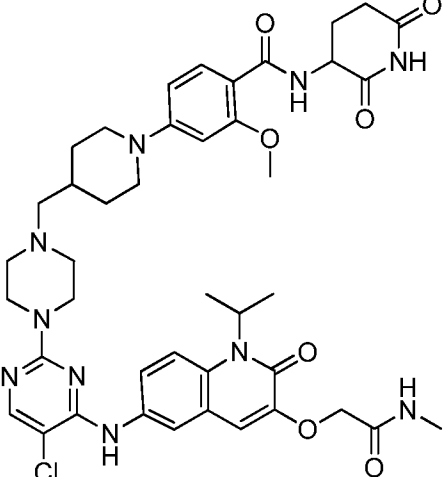
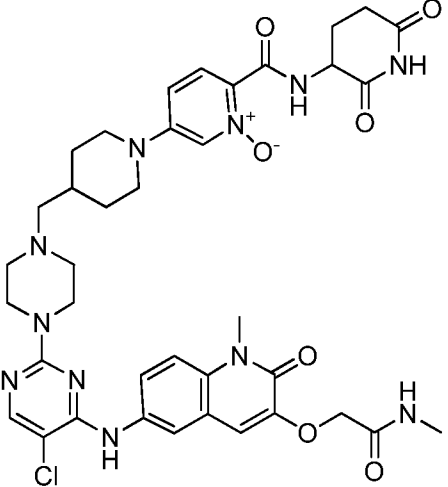
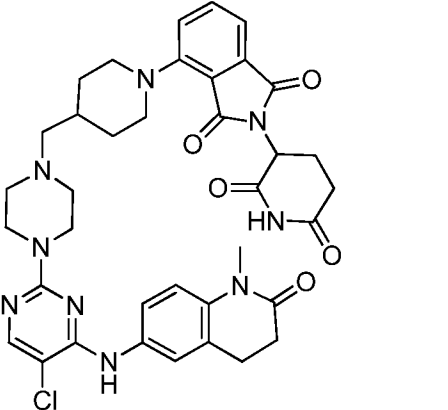
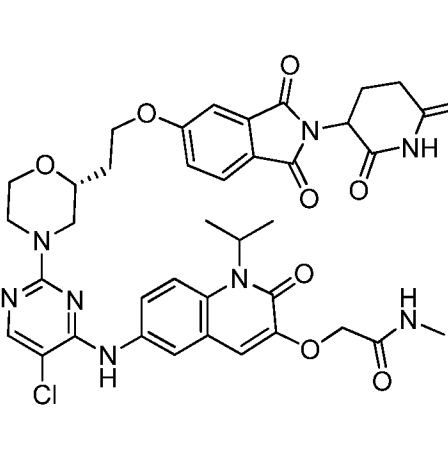
359		5-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксипиримидин-2-карбоксамид
360		2-[1-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид
361		5-[1-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фуран-2-карбоксамид
362		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[3.3]гептан-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-

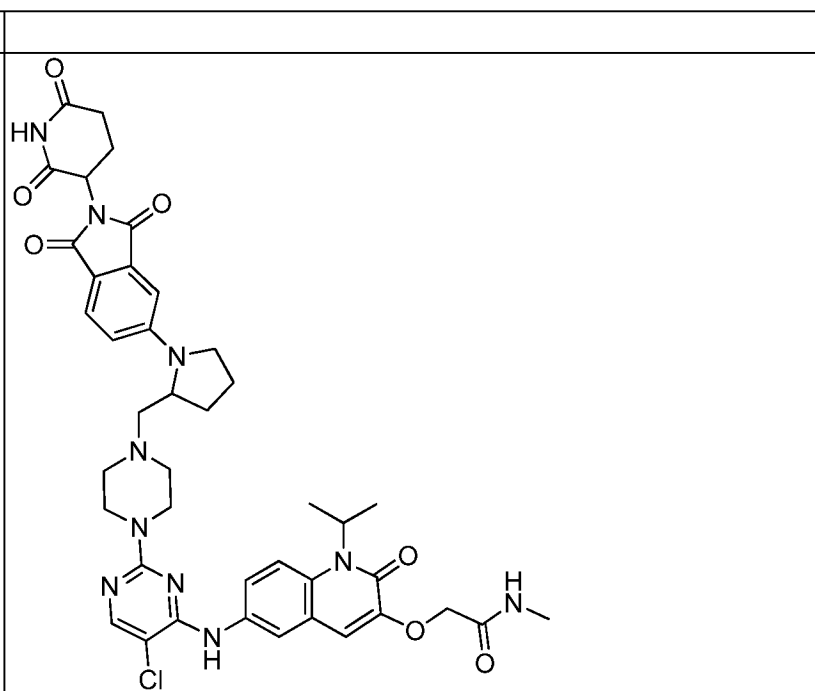
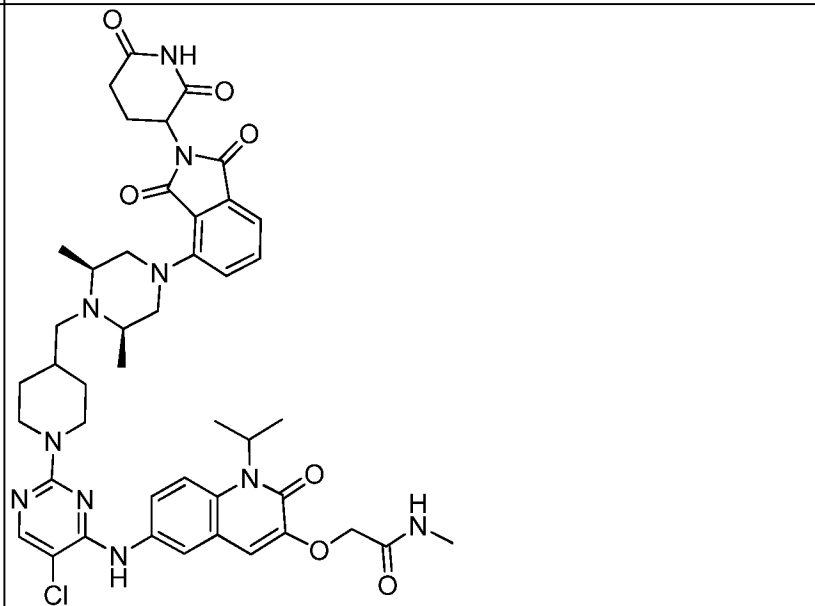
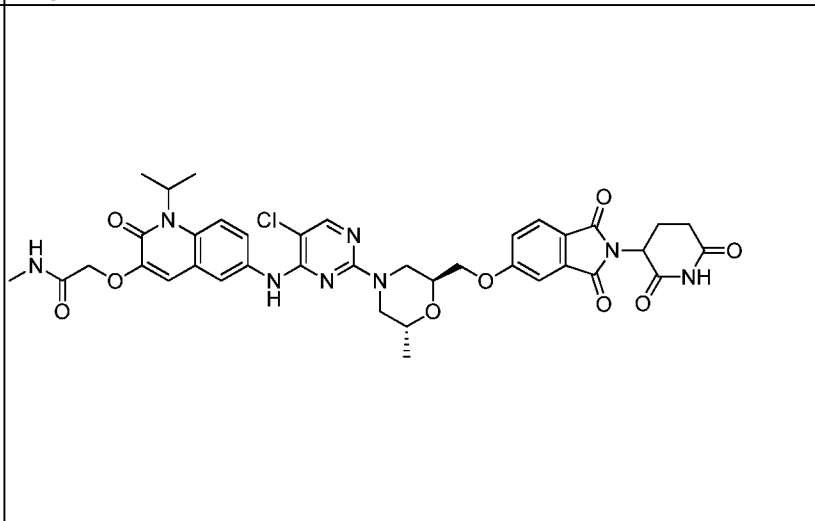
		дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
363		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
364		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
365		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

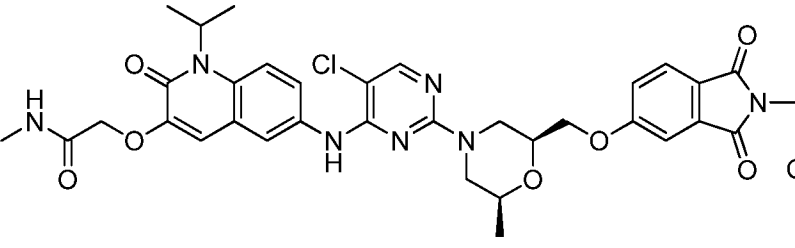
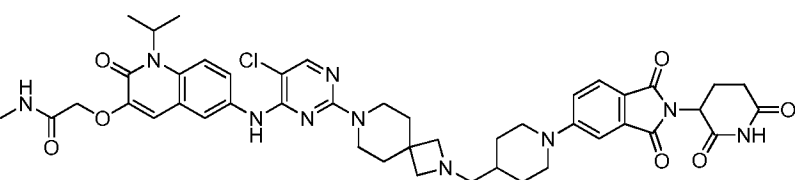
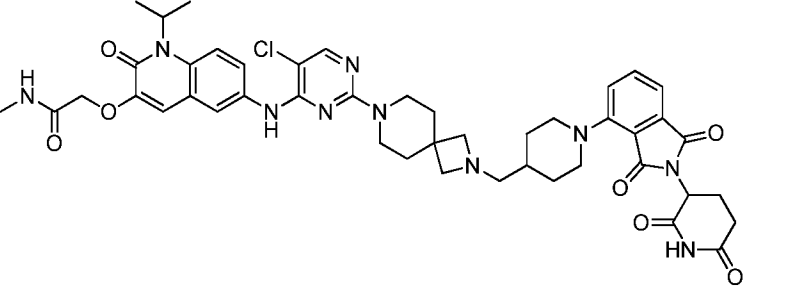
366		4-[4-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-4-фторпиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
367		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)-4-фторпиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
368		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-диметоксибензамид

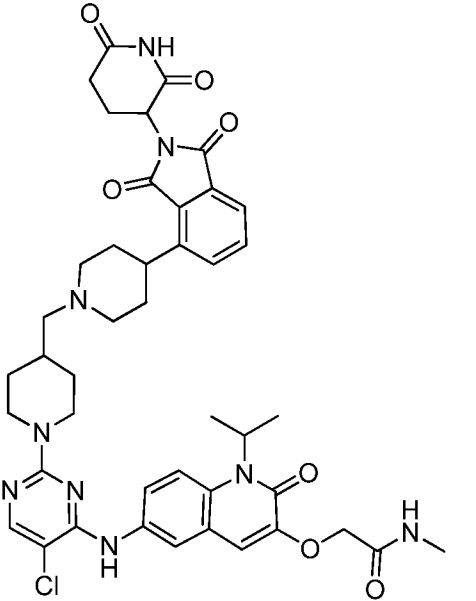
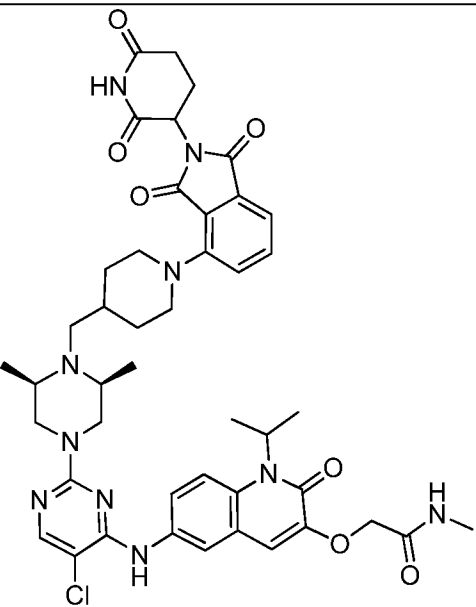
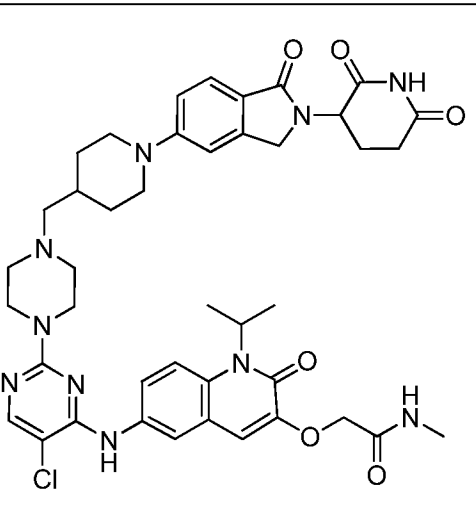
369		5-{4-[(4-{5-Хлор-4-[(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)амино]пиримидин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-дион
370		транс-3-[(3R,5S)-4-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
371		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(3S,5R)-5-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}амино]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
372		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-метилацетамид
373		5-(2-{{5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил}амино}этил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид
374		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({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}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
375		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-этил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид

376		4-[4-({4-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
377		5-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-1-ий-1-олат
378		4-{4-[4-({5-Хлор-4-[(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)амино]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион
379		2-{{6-({5-Хлор-2-[(2R)-2-(2-{{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этил)морфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-

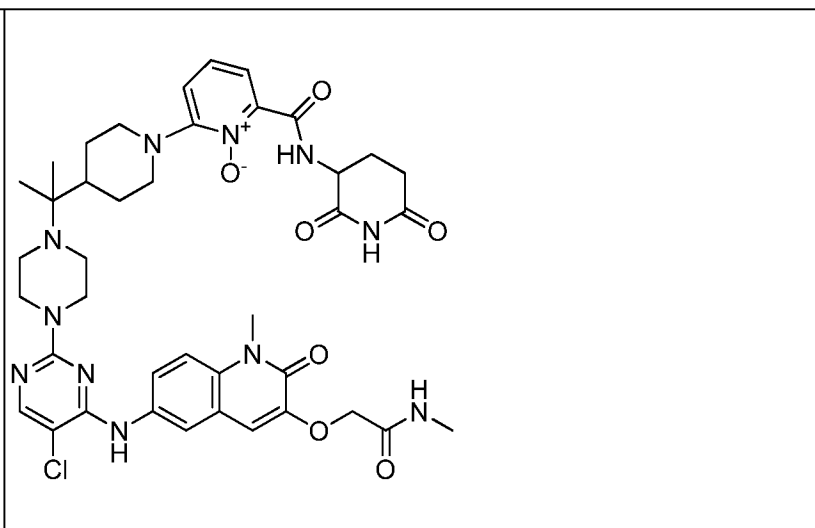
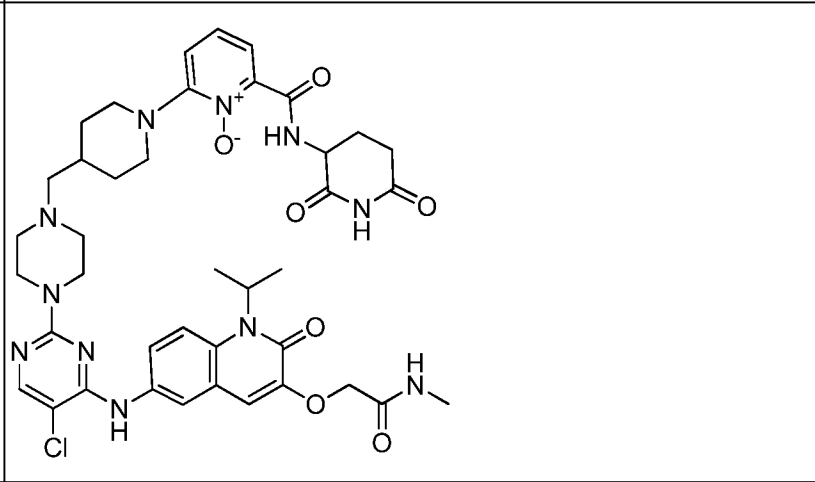
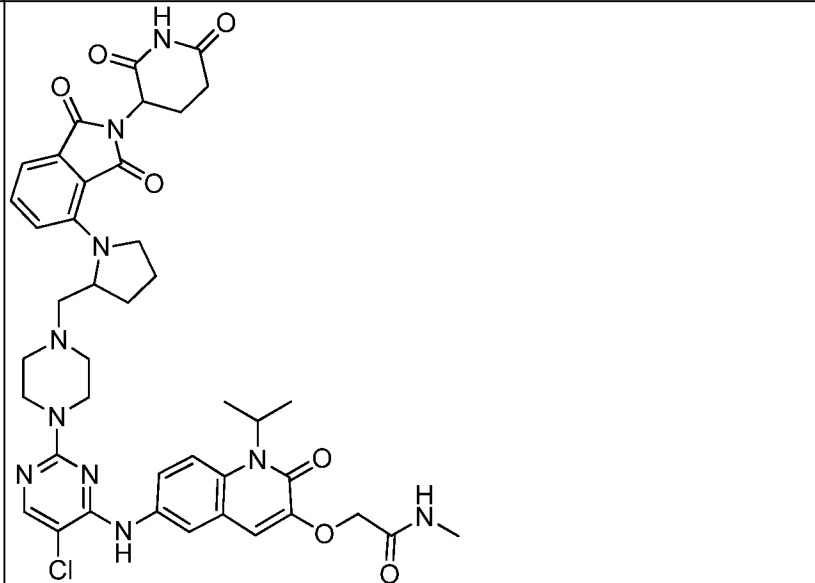
380		<p>метилацетамид</p> <p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пирролидин-2-ил} метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид</p>
381		<p>rac-2-[(6-{{5-Хлор-2-(4-{{(2R,6S)-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил]метил} пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид</p>
382		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[[2S,6R)-2-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси} метил)-6-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид</p>

383		2-{{6-({5-Хлор-2-[(2S,6S)-2-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-6-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
384		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)-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
385		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)-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

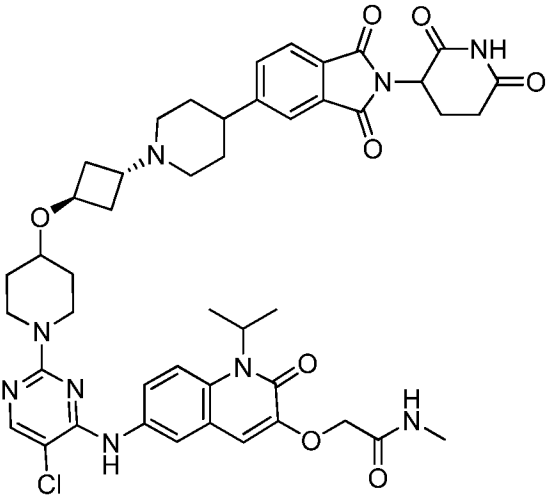
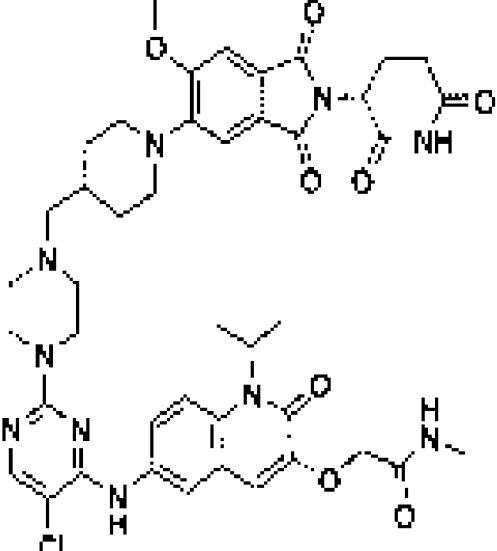
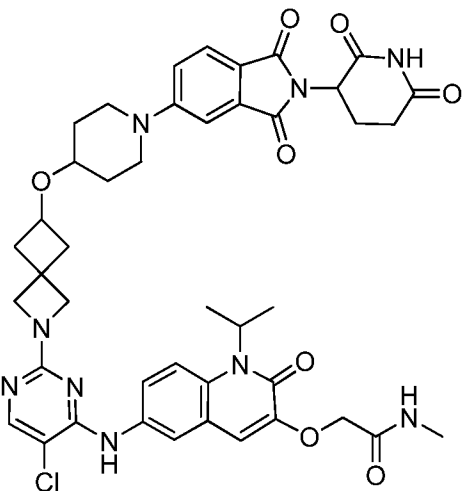
386		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
387		2-{{6-({5-Хлор-2-[(3R,5S)-4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
388		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

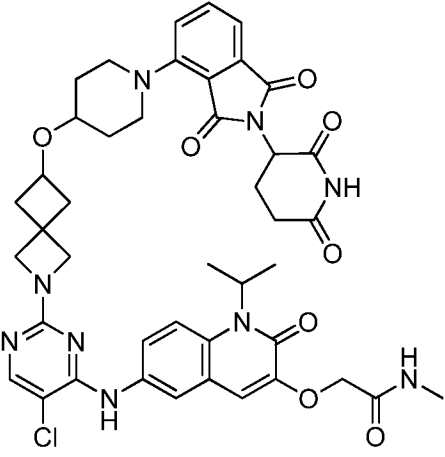
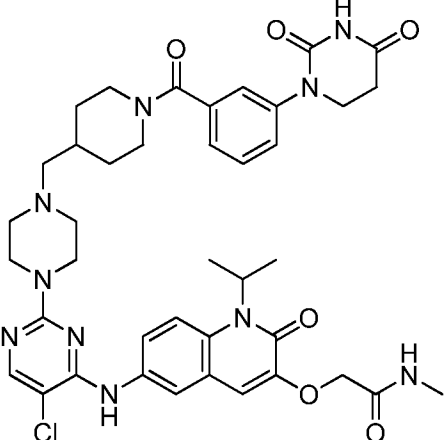
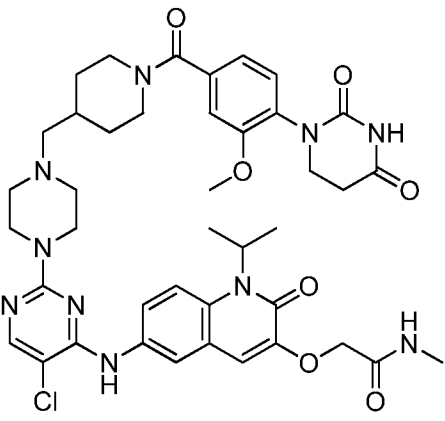
389		2-{{6-({5-Хлор-2-[[2S,6R)-2-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-6-этилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
390		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
391		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
392		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}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

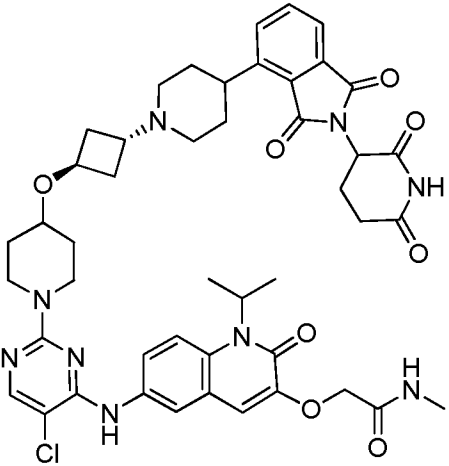
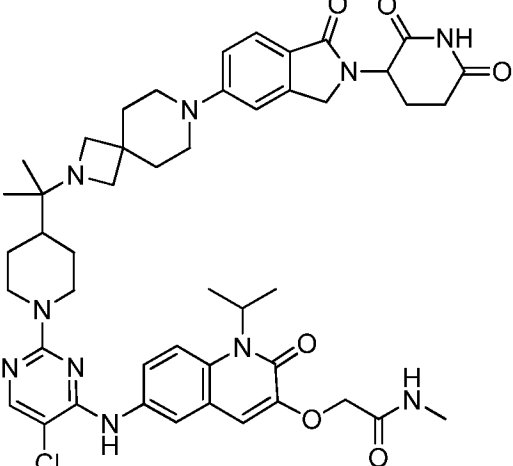
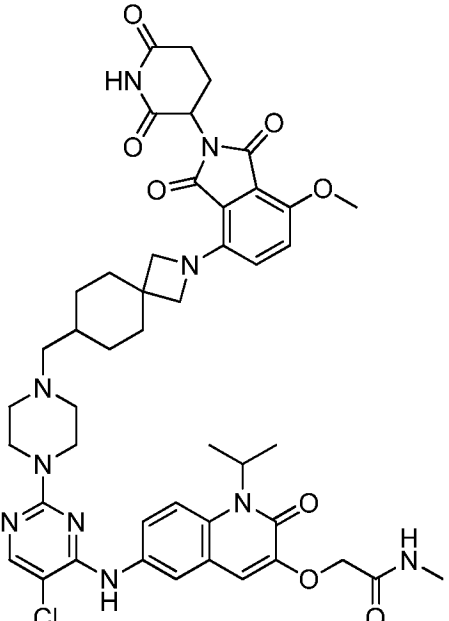
		азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
393		2-{[6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
394		2-{{6-({5-Хлор-2-[(2S,6S)-2-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-6-этилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
395		3-[7-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил]-N-метилпропанамид

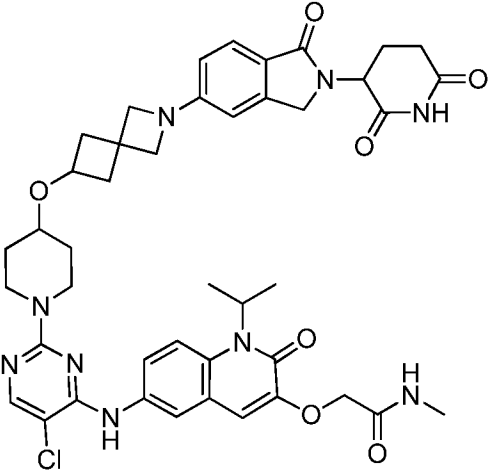
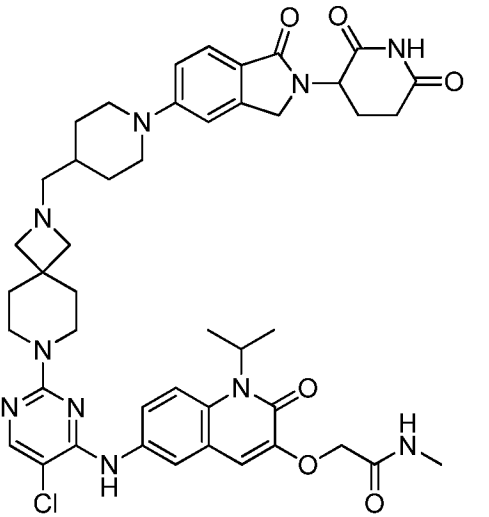
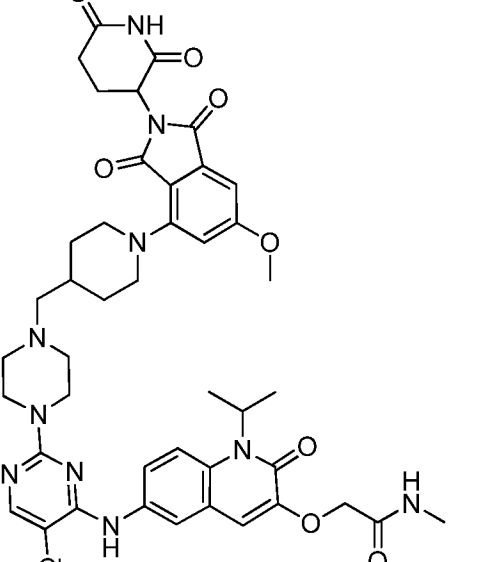
396		2-[4-(2-{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-1-ий-1-олат
397		2-[4-({4-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-6-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-1-ий-1-олат
398		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пирролидин-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

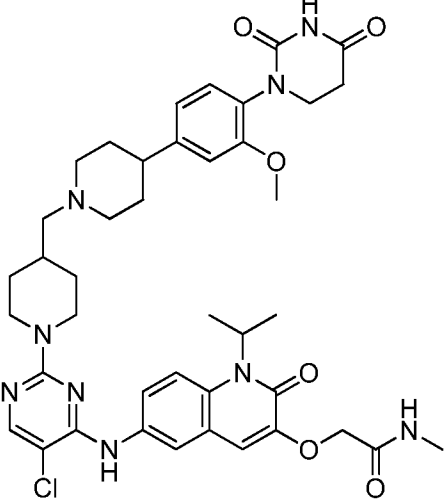
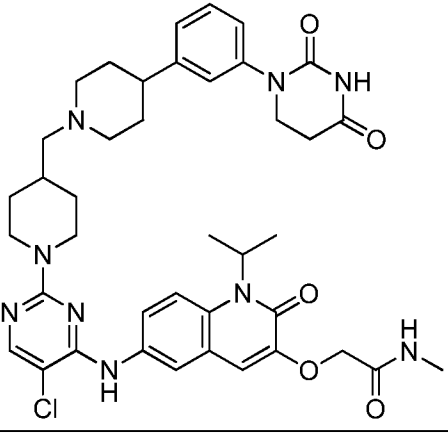
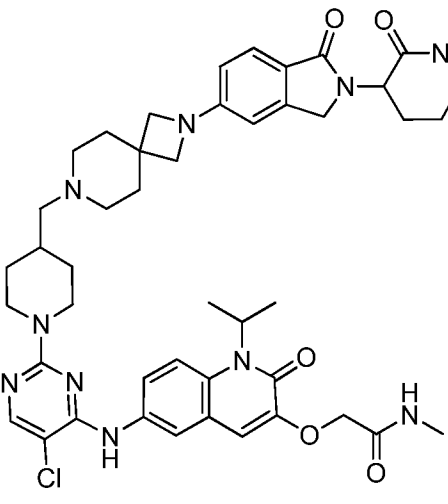
399		2-((6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
400		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
401		2-{[6-((5-Хлор-2-[4-({1-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-метоксибензоил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
402		2-{[6-((5-Хлор-2-[4-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил)амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-

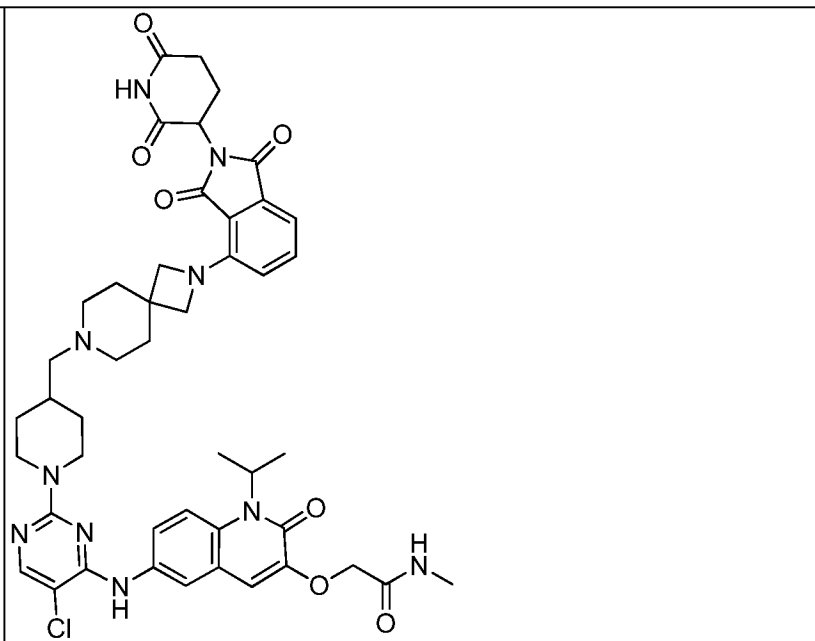
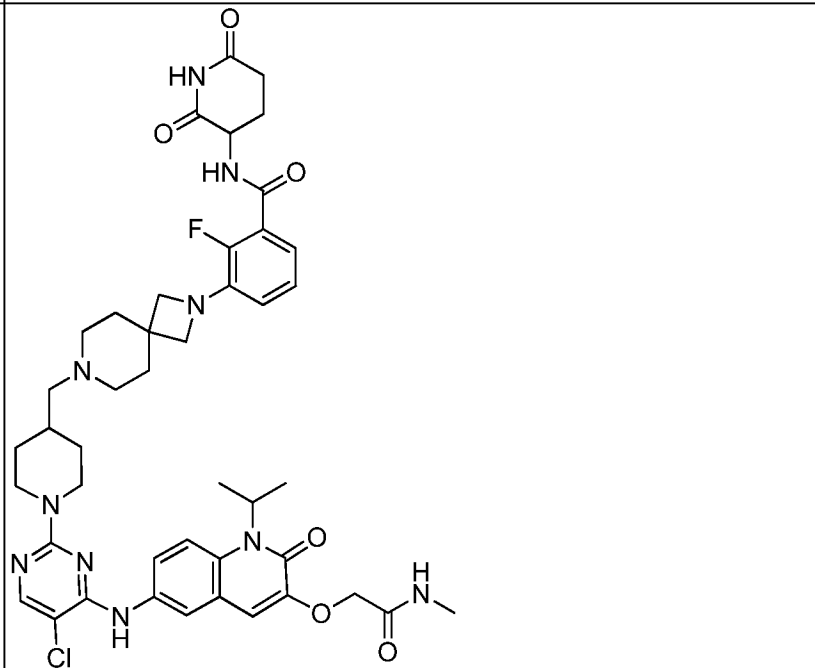
		дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
403		2-({6-[(5-Хлор-2-{{4-[(1r,3r)-3-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил} циклобутокси]пиперидин-1-ил} пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
404		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
405		2-{{6-({5-Хлор-2-[6-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

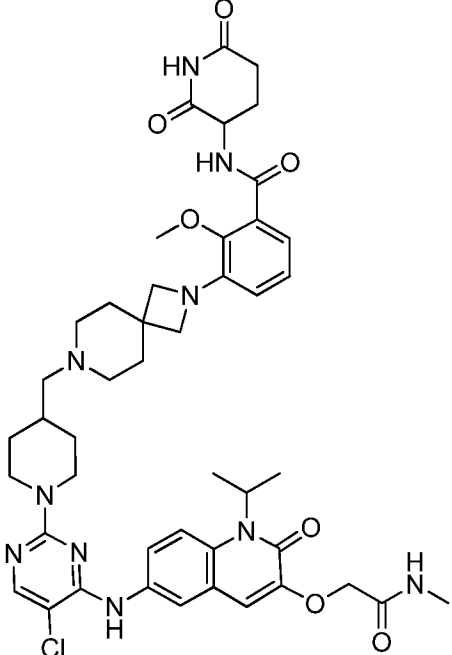
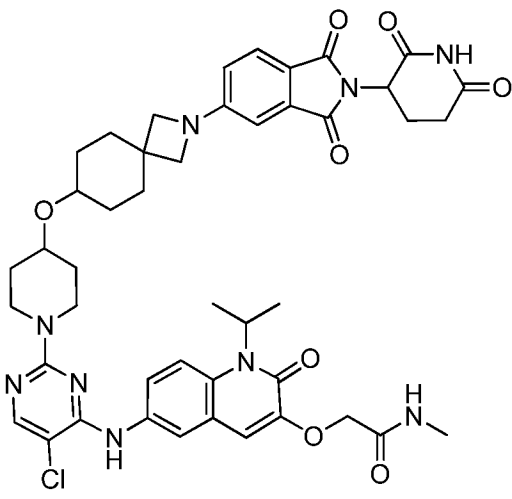
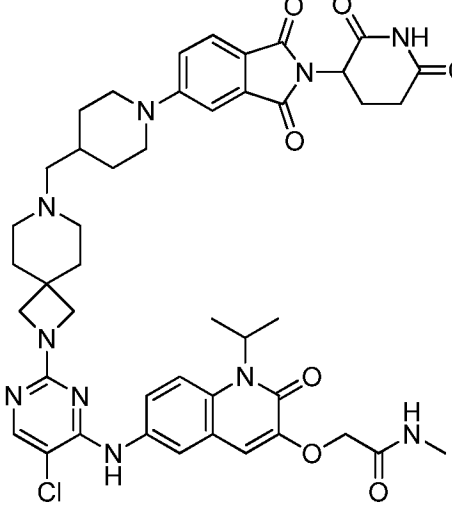
406		2-{{6-({5-Хлор-2-[6-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}}-N-метилацетамид
407		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[3-(2,4-диоксо-1,3-диазиран-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}}-N-метилацетамид
408		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-диазиран-1-ил)-3-метоксибензоил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}}-N-метилацетамид

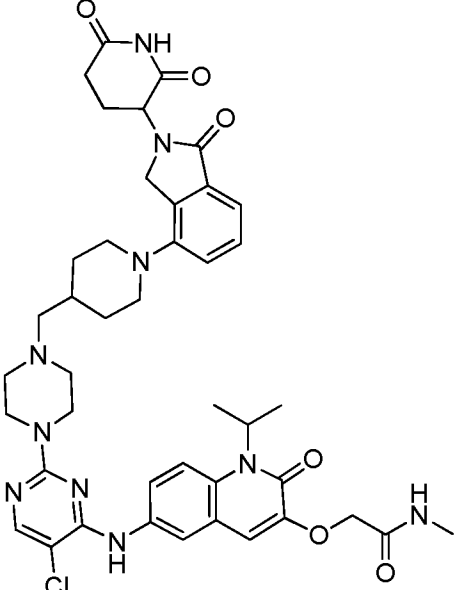
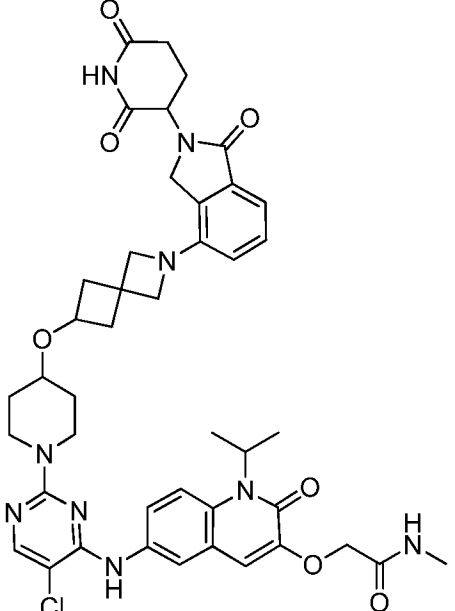
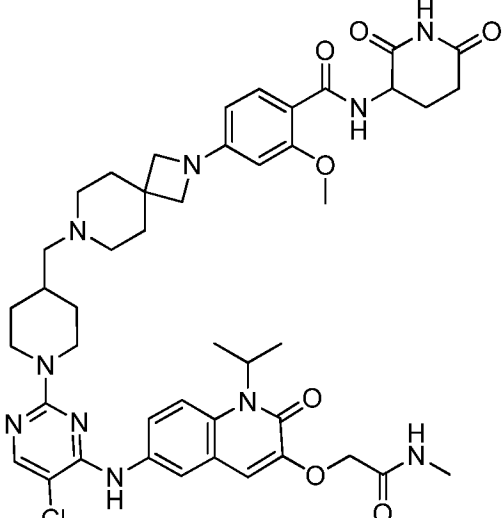
409		2-({6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-1-ил}циклобутокси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
410		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}}-N-метилацетамид
411		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-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-дигидрохиолин-3-ил}окси}}-N-метилацетамид

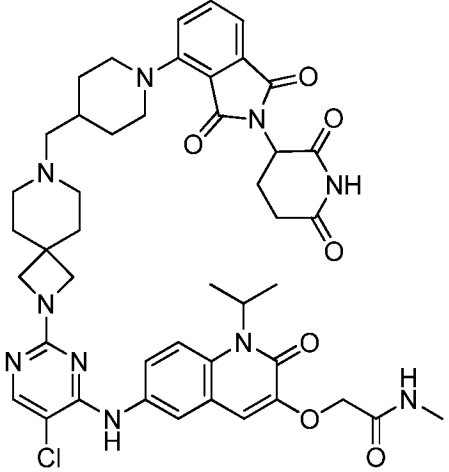
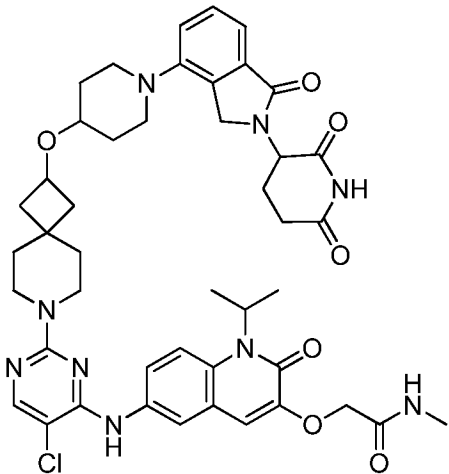
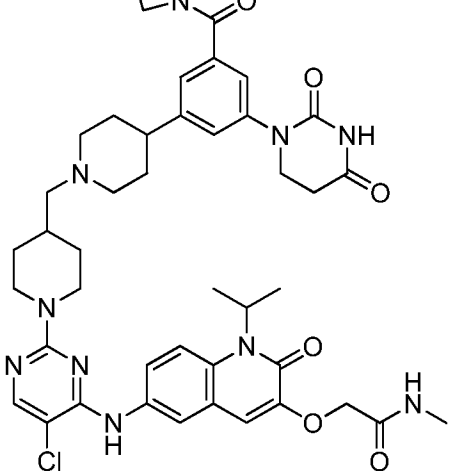
412		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
413		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
414		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

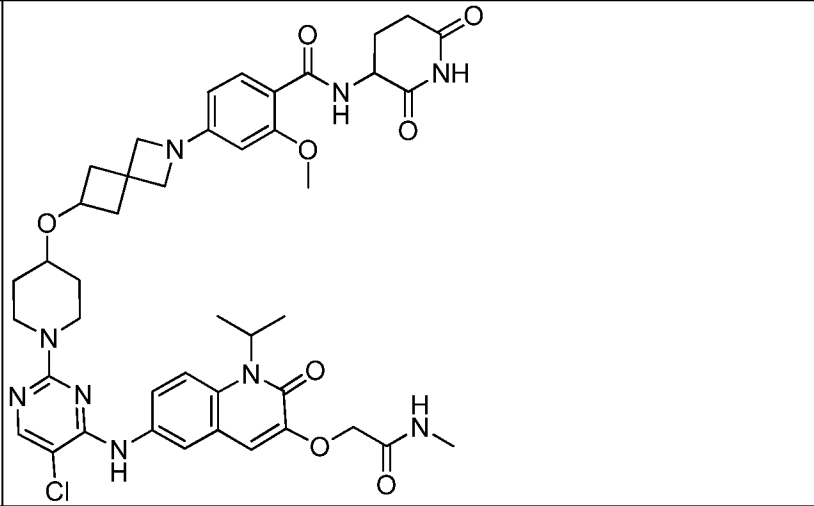
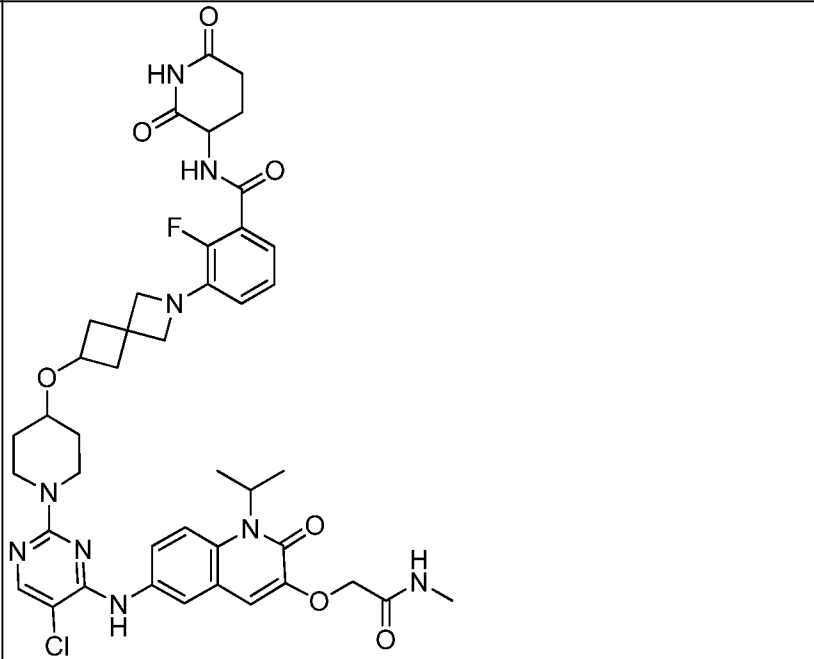
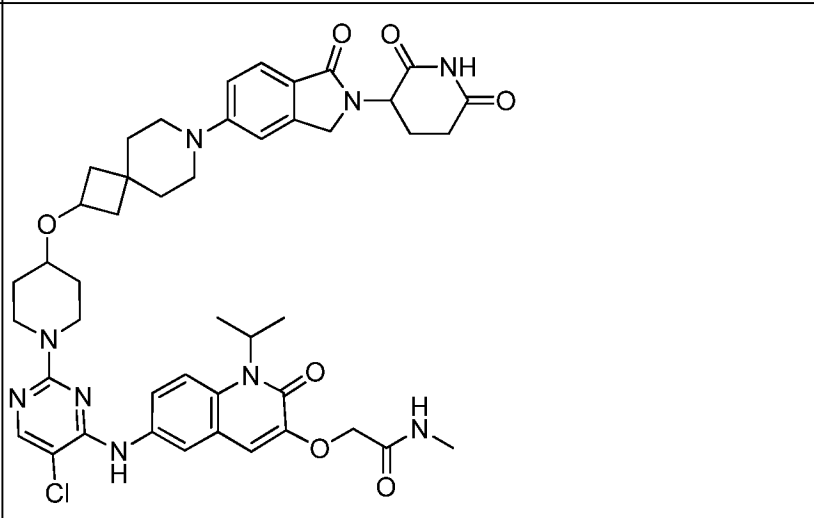
415		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-3-метоксифенил]пиперидин-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
416		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
417		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

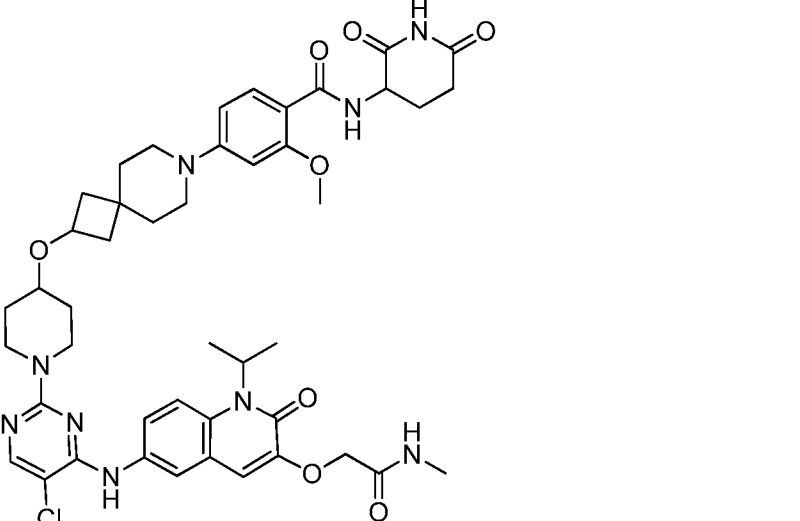
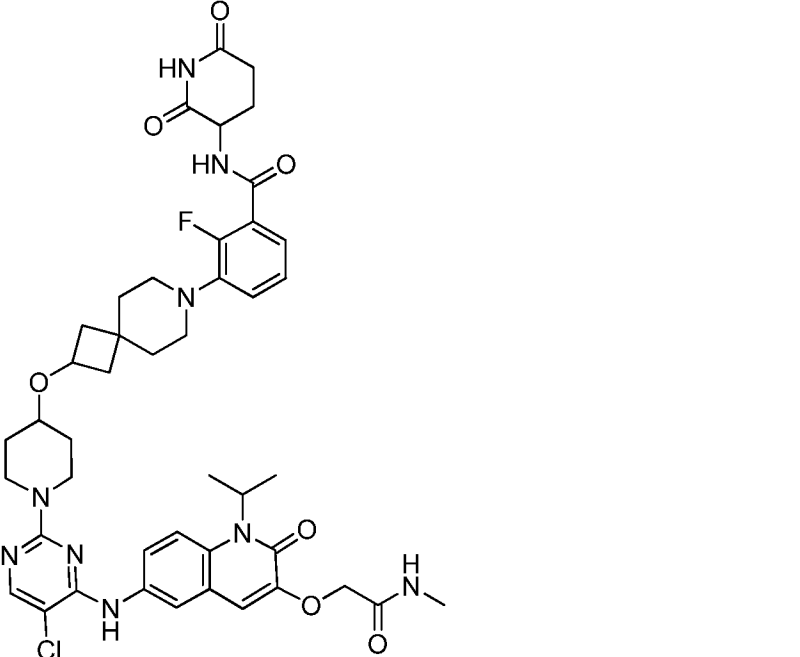
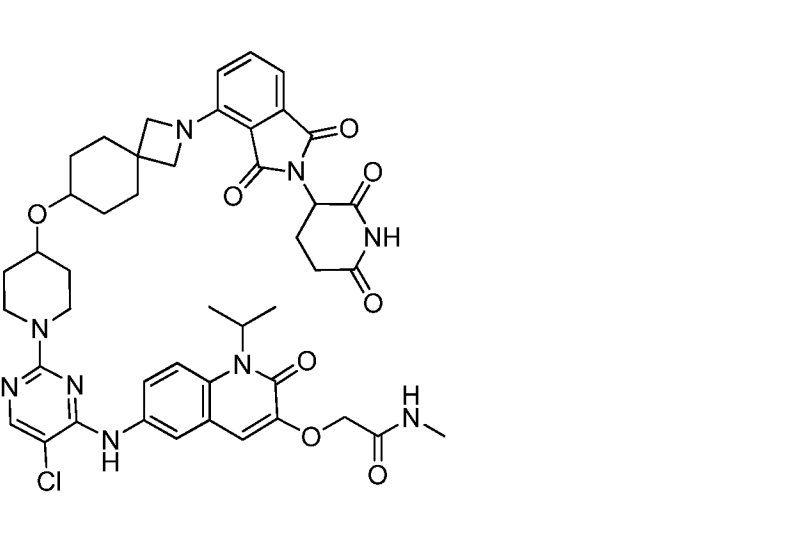
418		<p>2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид</p>
419		<p>3-[7-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид</p>

420		3-[7-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
421		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-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-дигидрохиолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид
422		2-{{6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид

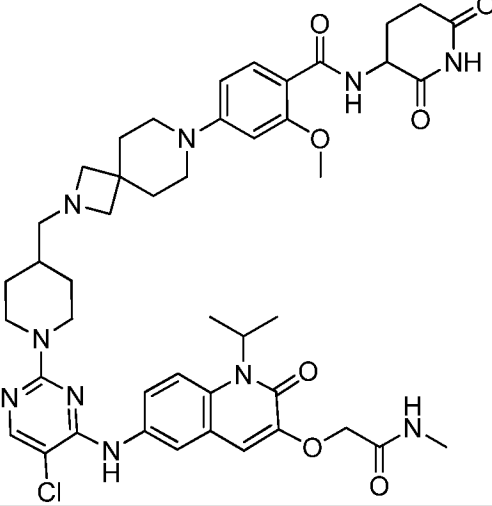
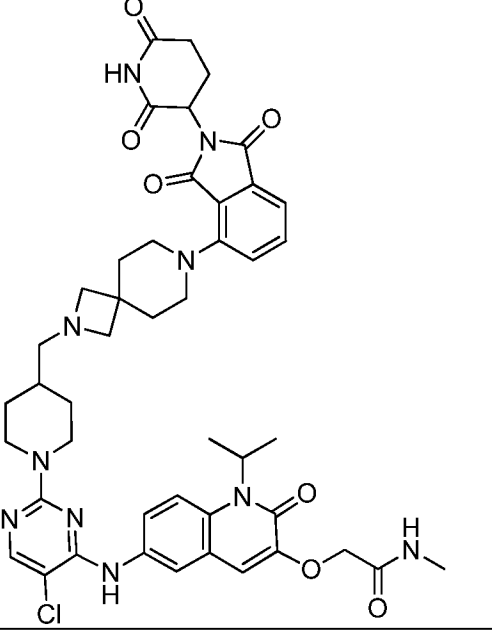
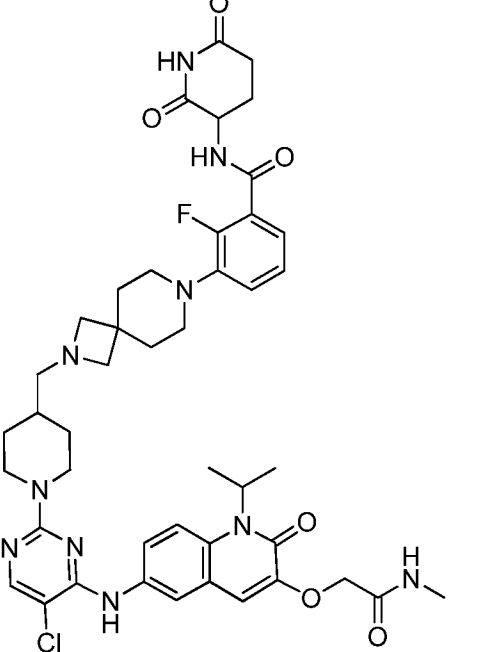
423		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
424		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
425		4-[7-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид

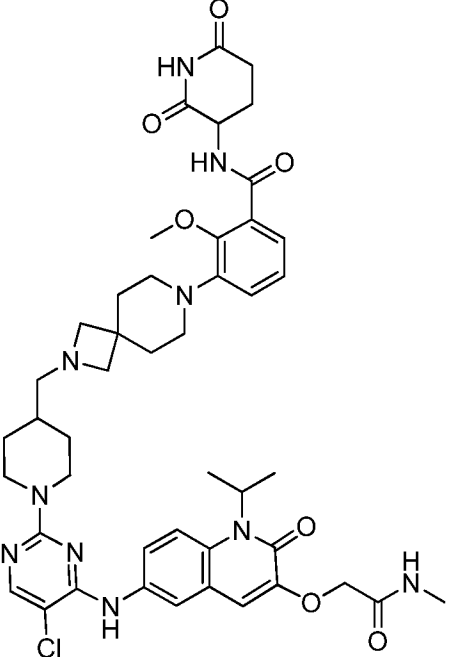
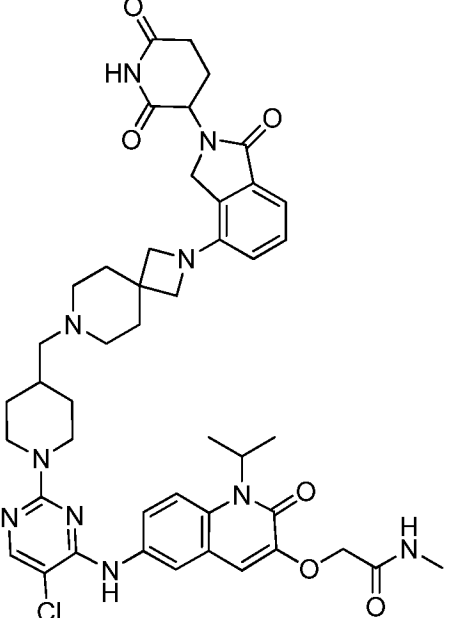
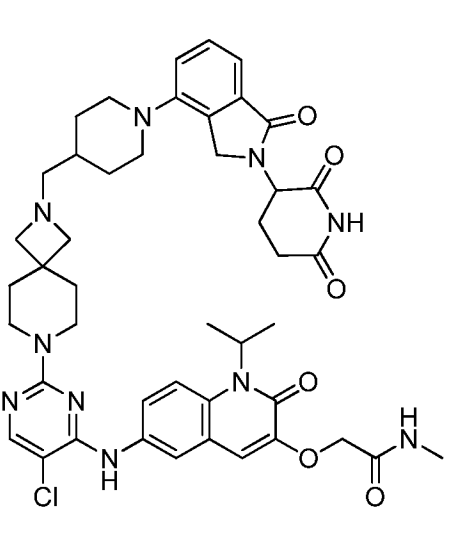
426		2-{{6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
427		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
428		2-{{6-({2-[4-({4-[3-(Азетидин-1-карбонил)-5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-5-хлорпиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

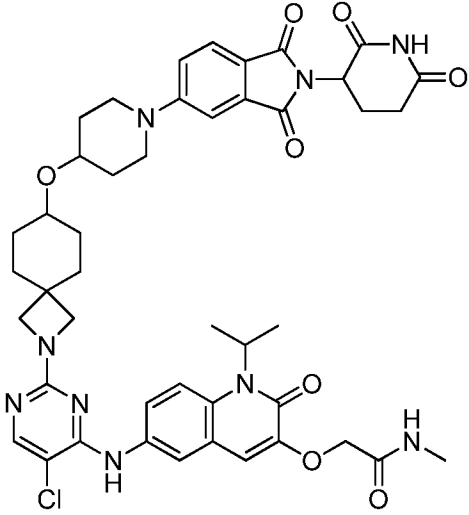
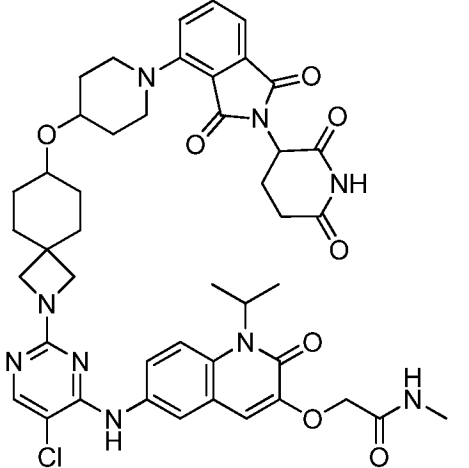
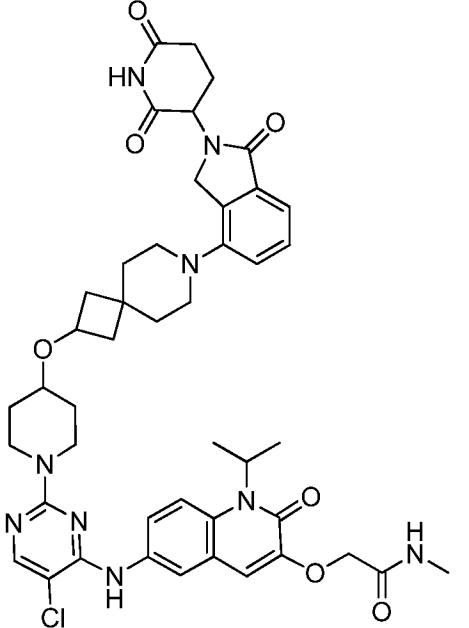
429		4-[6-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
430		3-[6-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
431		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}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид

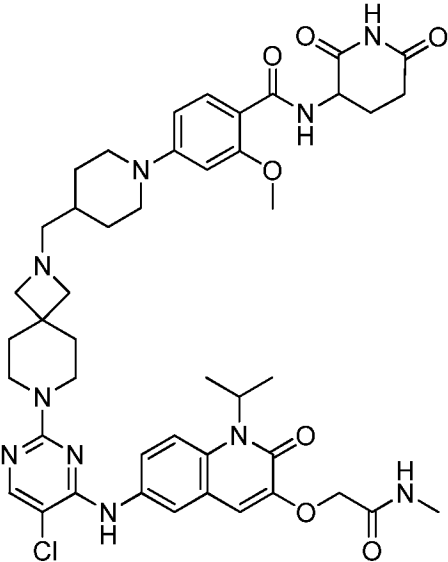
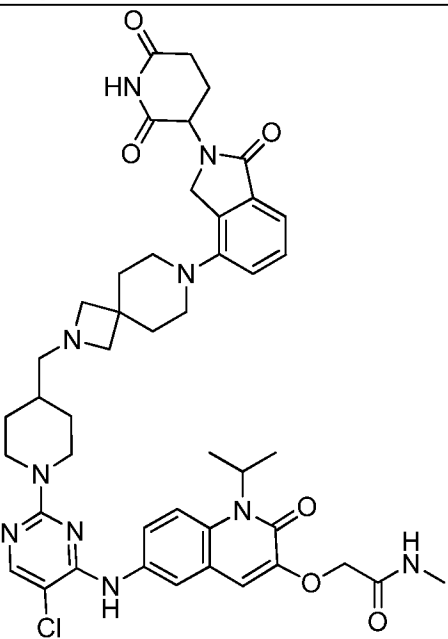
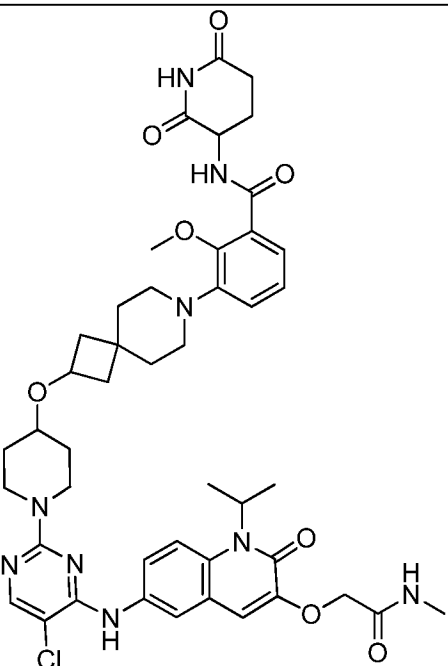
432		4-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
433		3-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
434		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}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид

435		3-[6-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
436		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[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
437		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[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

438		4-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
439		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-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
440		3-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид

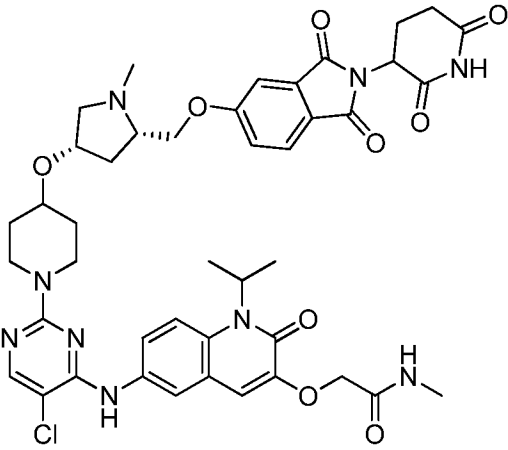
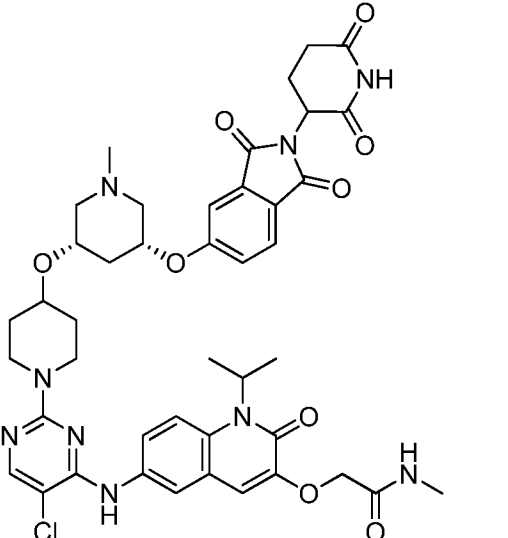
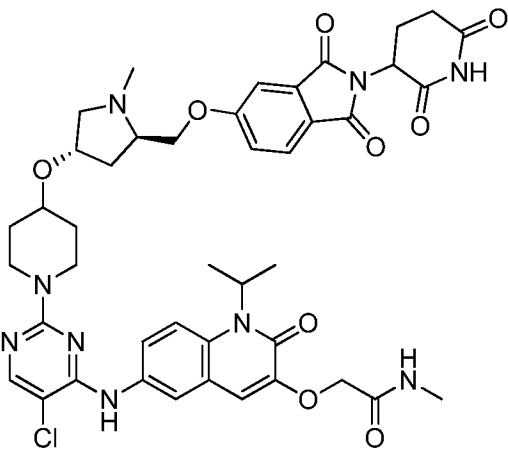
441		3-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
442		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
443		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

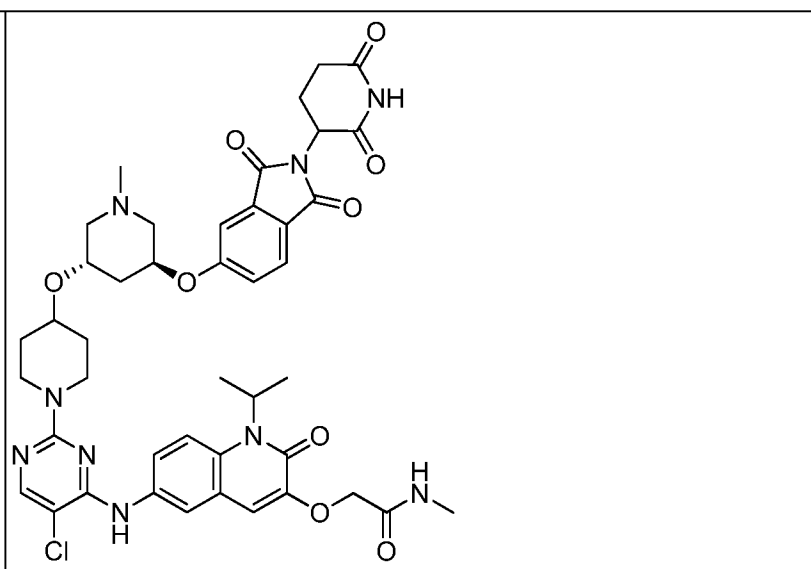
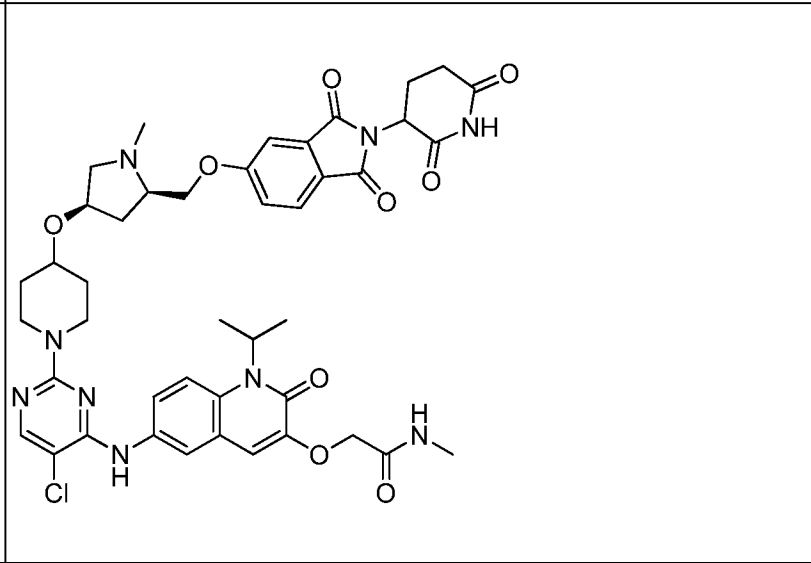
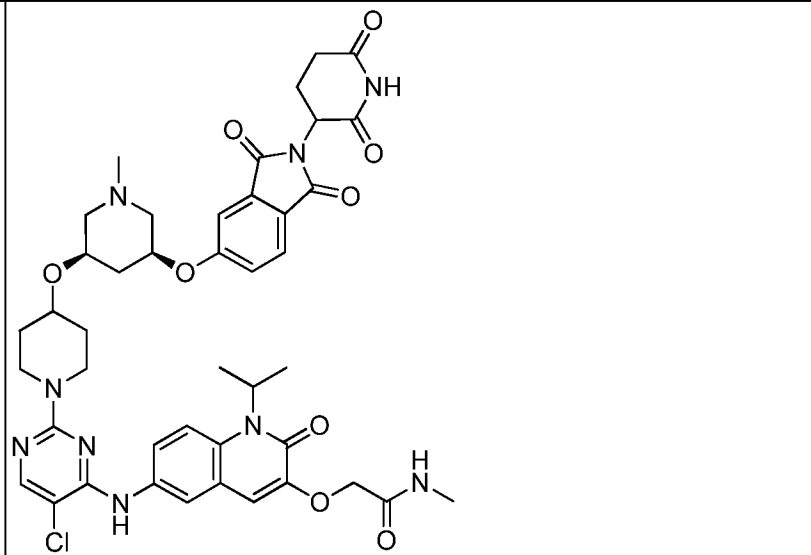
444		2-{{6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
445		2-{{6-({5-Хлор-2-[7-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}окси)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
446		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

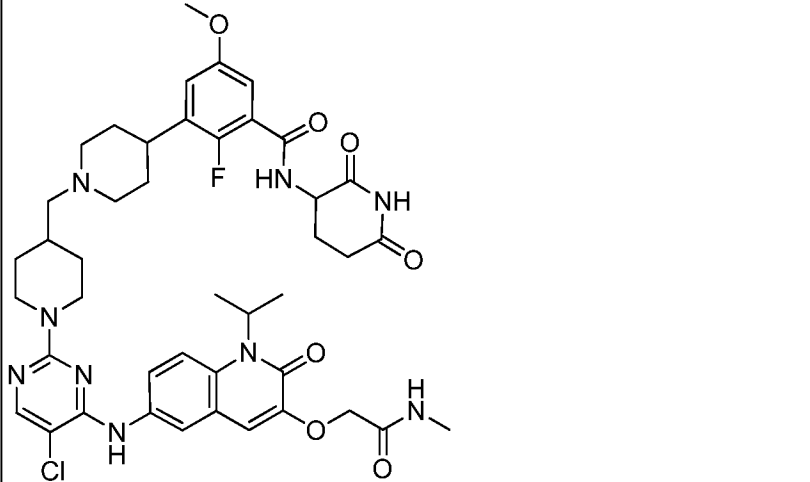
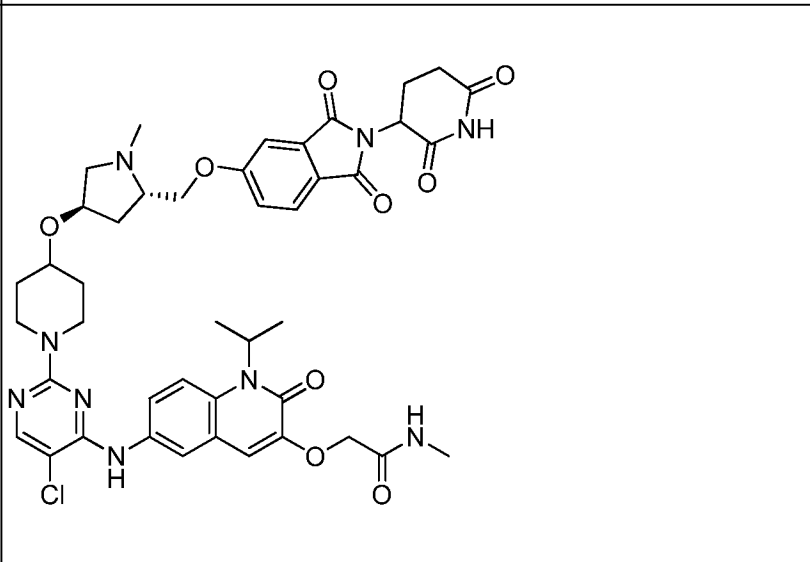
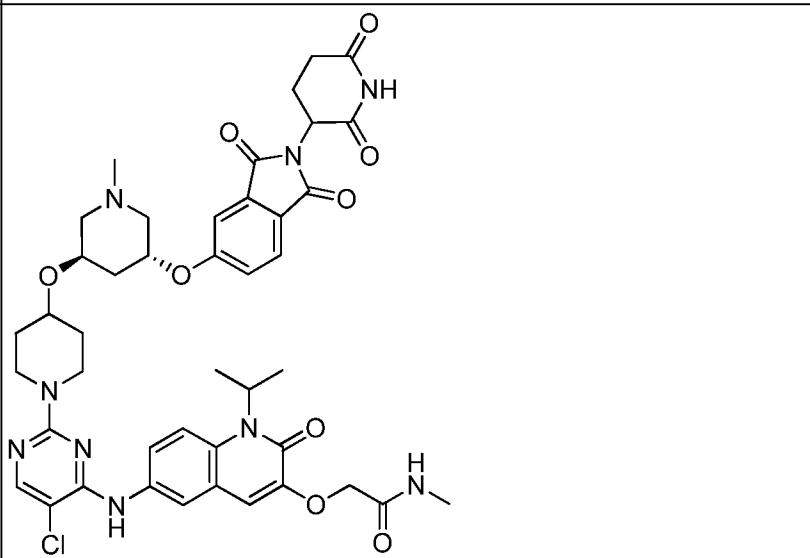
447		4-[4-({7-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид
448		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
449		3-[2-({1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксибензамид

450		3-[4-({7-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
451		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)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
452		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)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

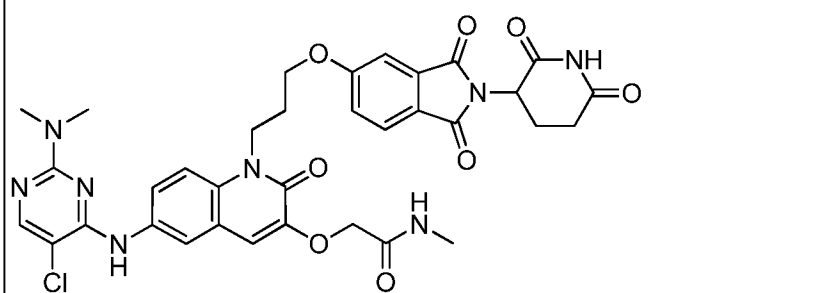
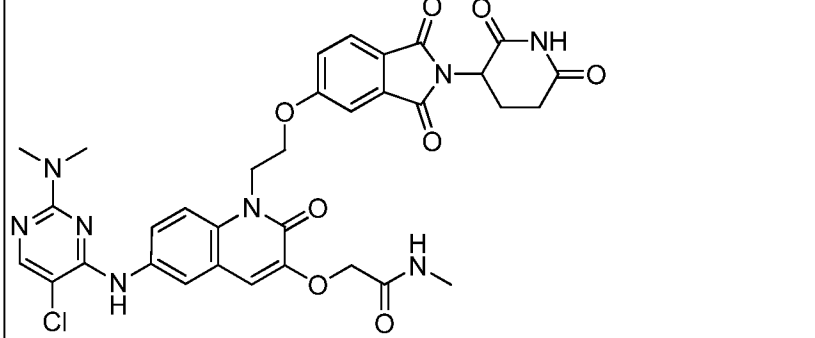
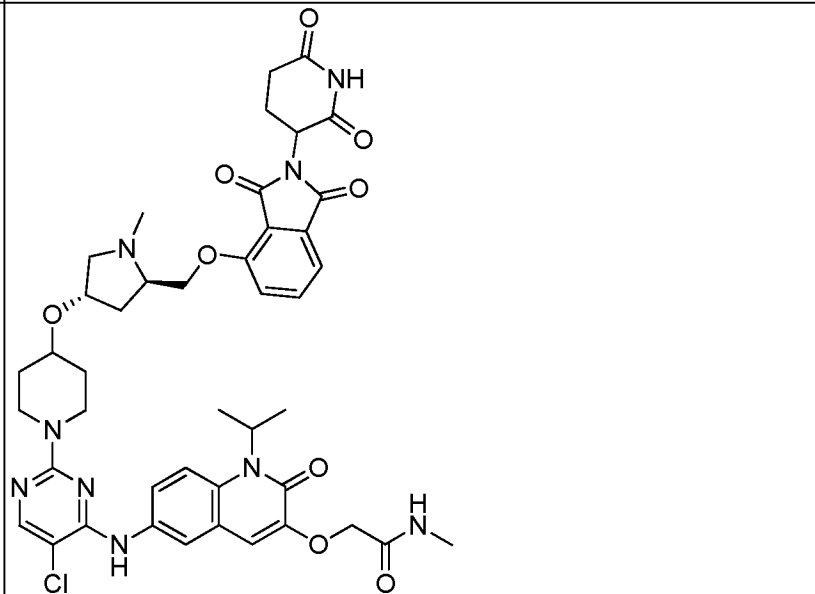
453		3-[4-({7-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид
454		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид
455		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-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси}-N-метилацетамид

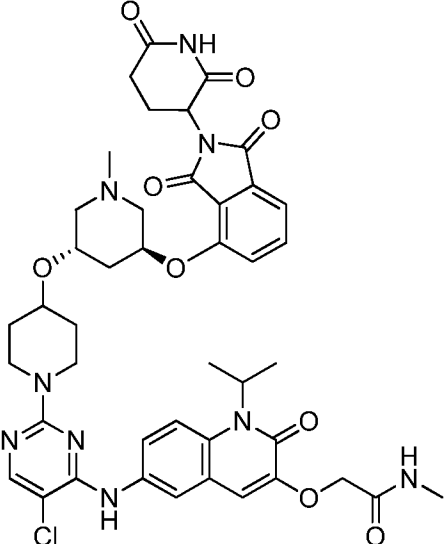
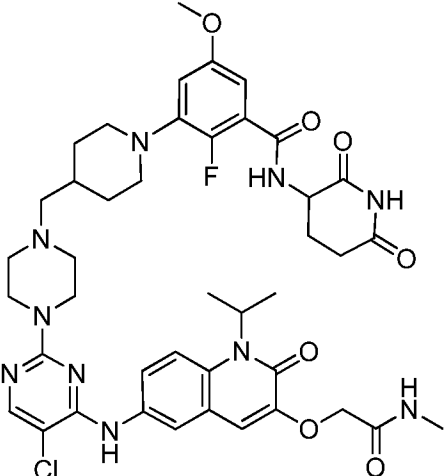
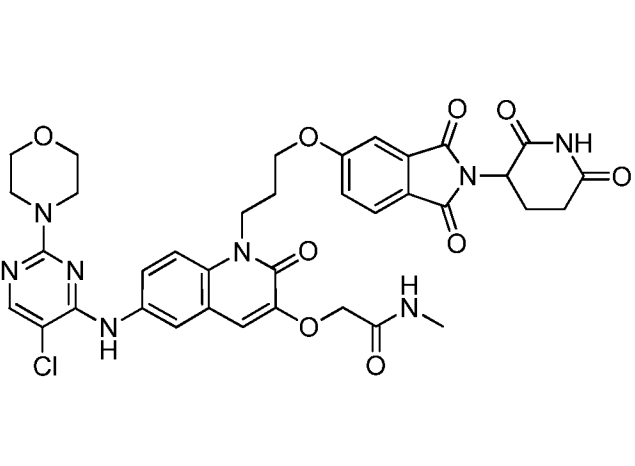
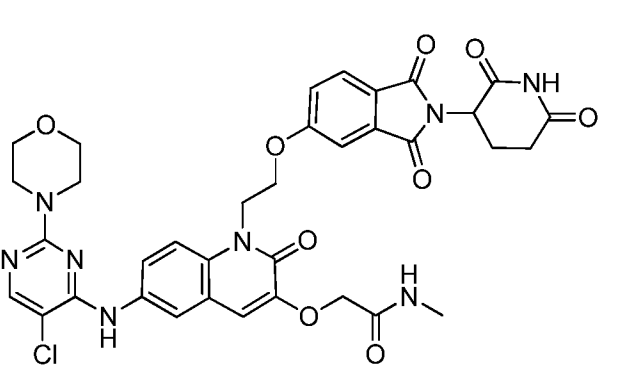
456		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5S)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
457		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5R)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
458		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5R)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

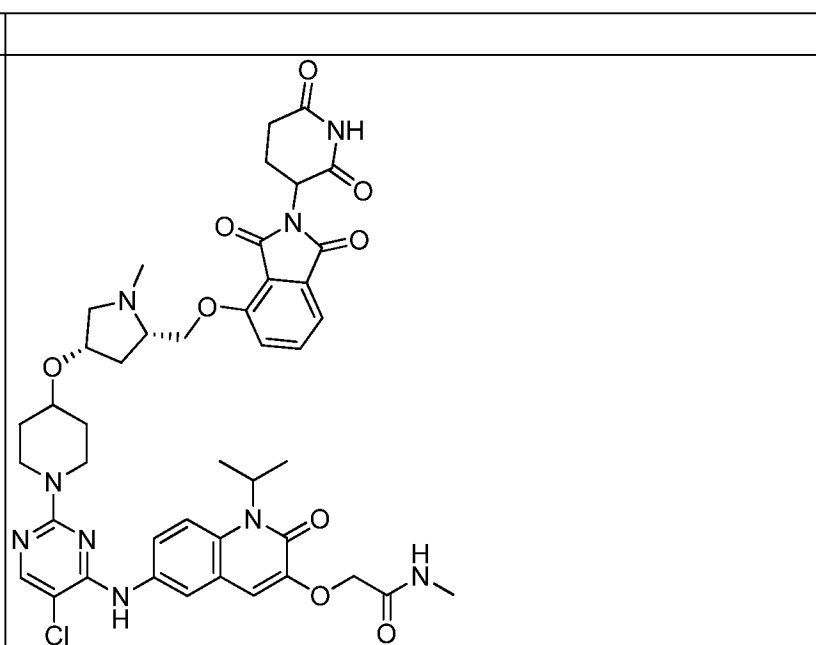
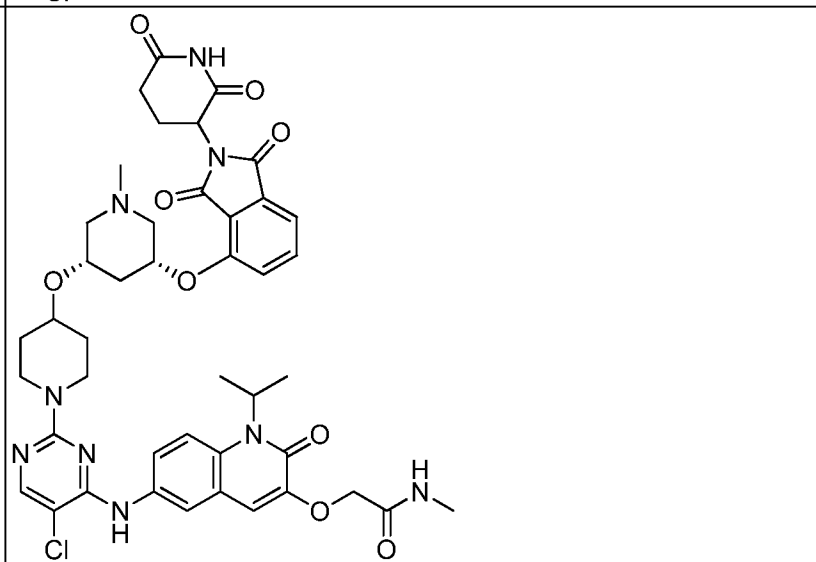
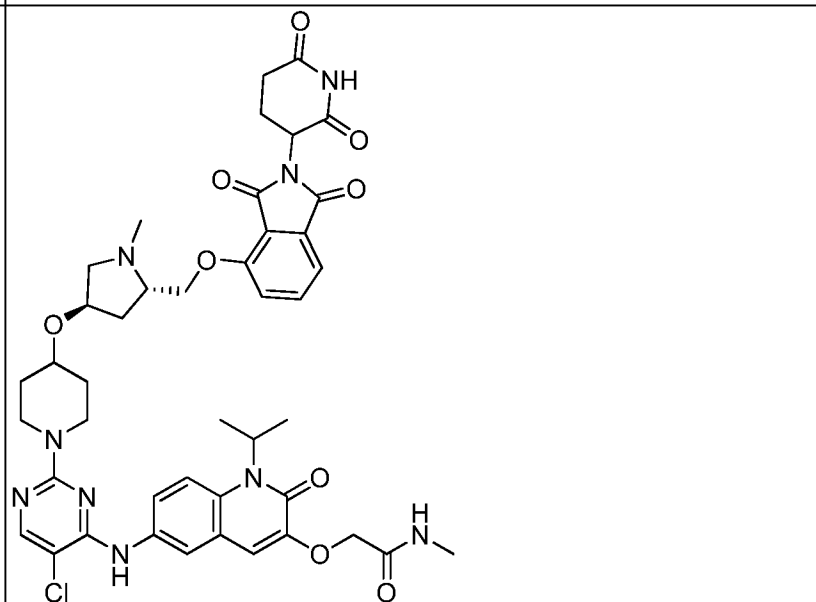
459		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5S)-5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
460		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5R)-5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси} метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
461		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5S)-5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

462		3-[1-(1-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
463		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5S)-5-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
464		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5R)-5-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

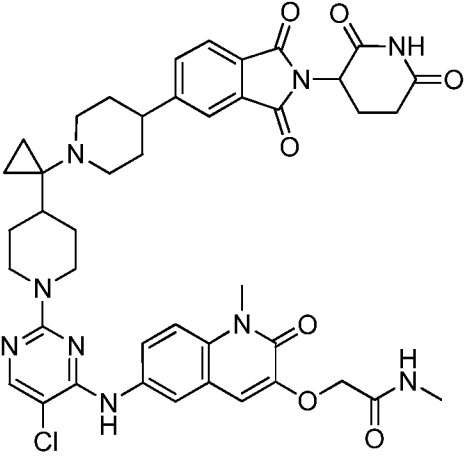
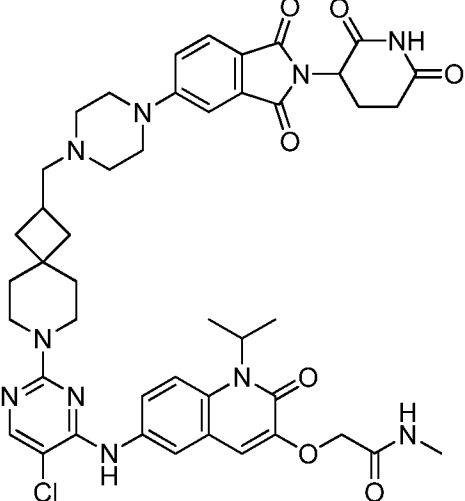
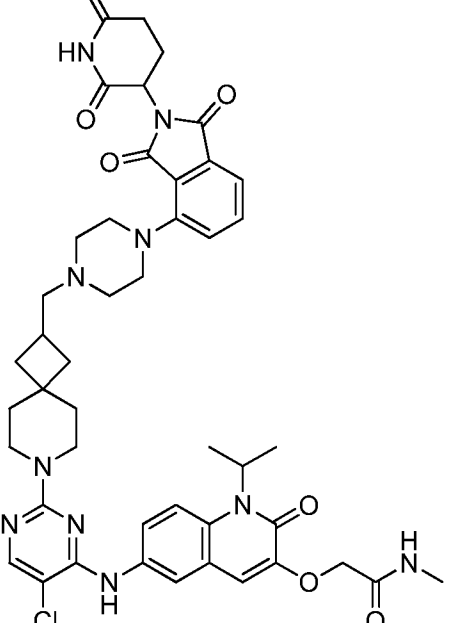
465		3-[4-({4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[[метилкарбамоил]метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
466		3-[4-({1-[5-Хлор-4-({3-[[метилкарбамоил]метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
467		3-[1-({1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[[метилкарбамоил]метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
468		3-[4-(2-{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[[метилкарбамоил]метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-6-

469		метоксибензамид 2-[(6-{[5-Хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил]амино}-1-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}пропил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
470		2-[(6-{[5-Хлор-2-(диметиламино)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
471		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5R)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

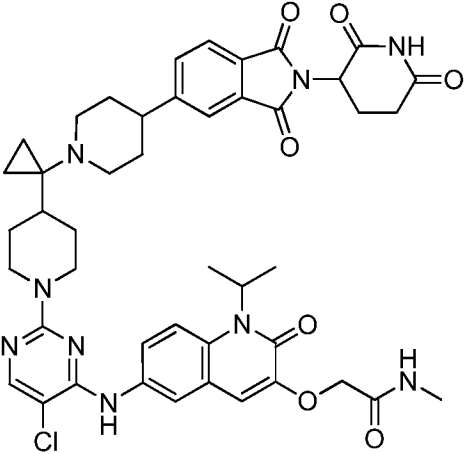
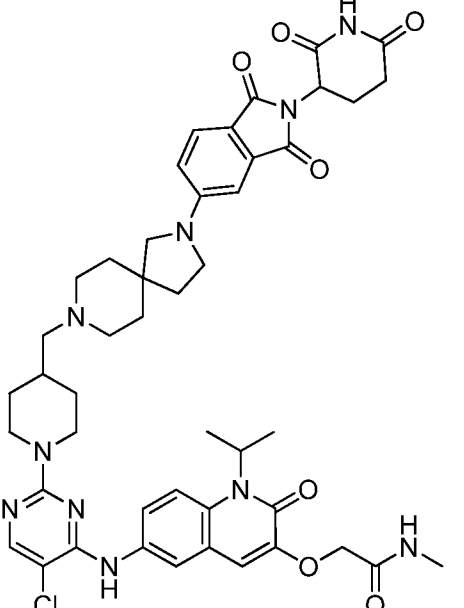
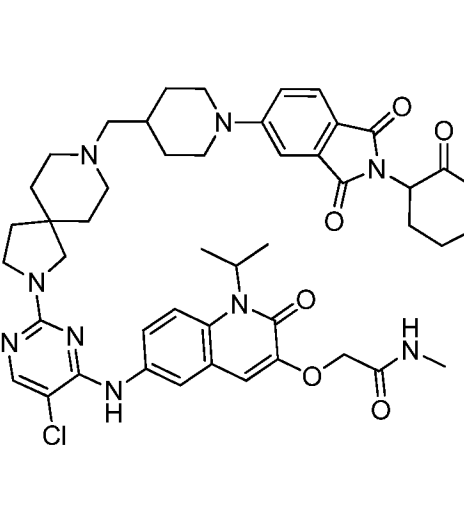
472		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5S)-5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
473		3-[4-({4-[5-Хлор-4-({3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
474		2-[(6-{[5-Хлор-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}пропил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
475		2-[(6-{[5-Хлор-2-(морфолин-4-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-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-

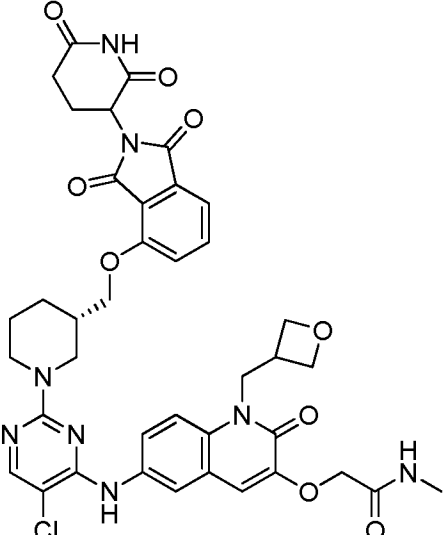
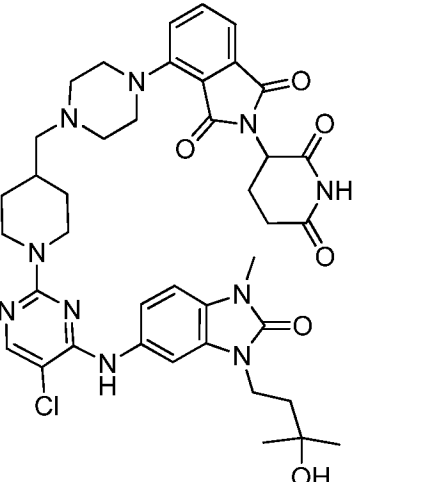
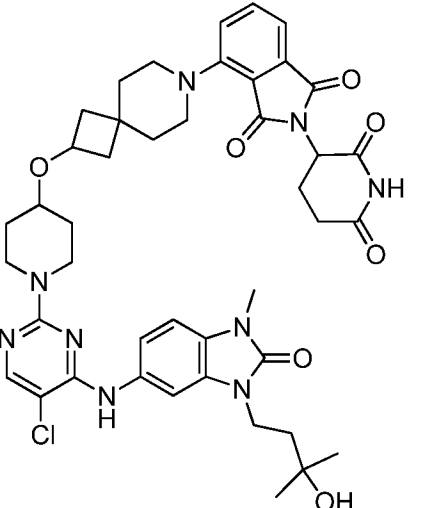
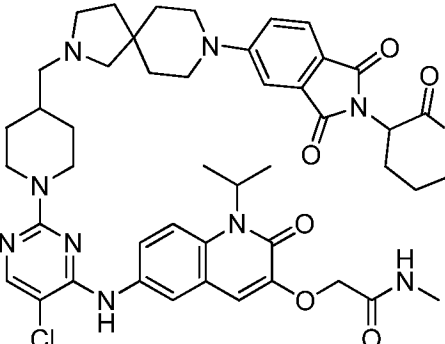
476		метилацетамид 2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5S)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси} метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
477		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3S,5R)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
478		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5S)-5-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси} метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

479		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{[(3R,5R)-5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
480		3-[1-(1-{1-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} циклопропил)пиперидин-4-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензамид
481		3-[4-(2-{4-[5-Хлор-4-({1-метил-3-[(метилкарбамоил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил}амино)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фтор-4-метоксибензамид

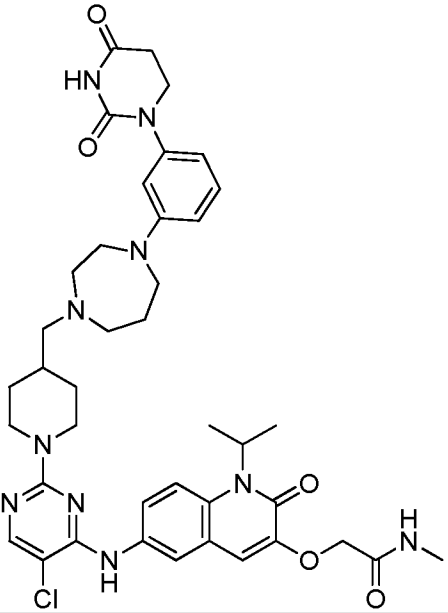
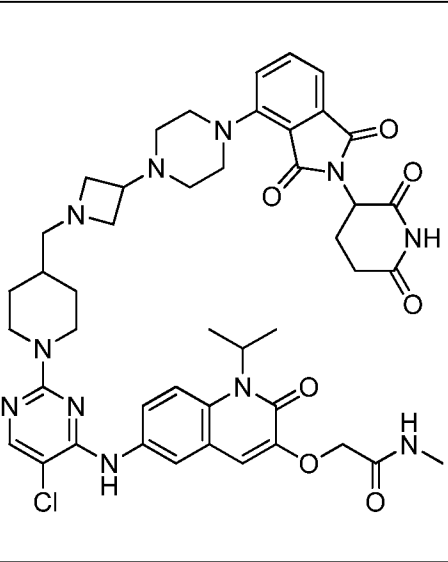
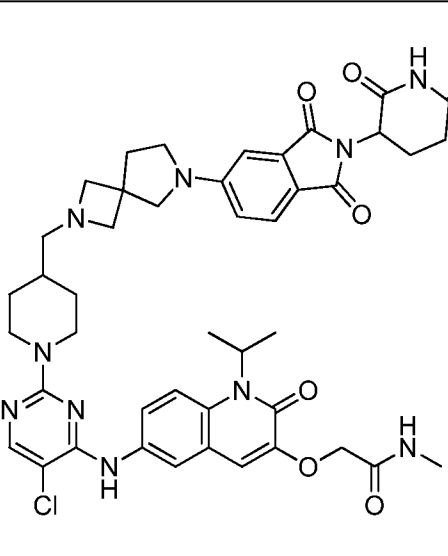
482		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклопропил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
483		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
484		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-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

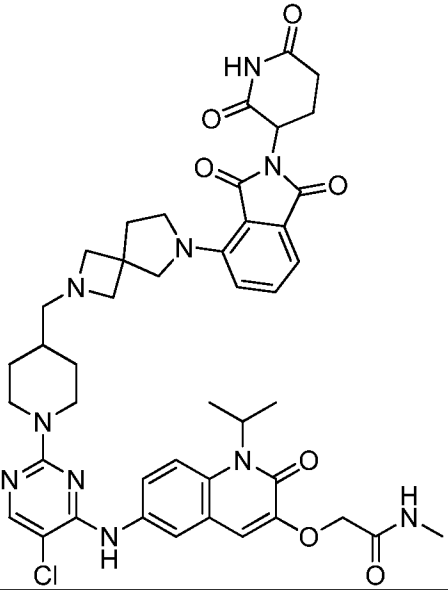
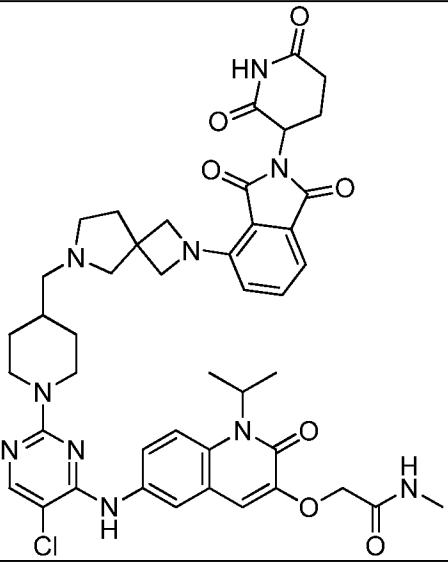
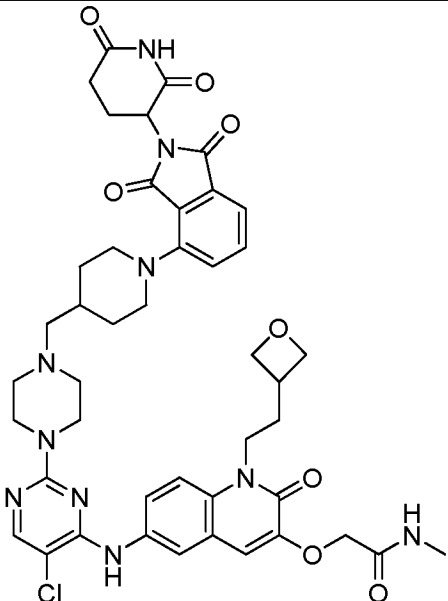
485		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси}-N-метилацетамид
486		2-[[6-{{5-Хлор-2-(4-{{(3R,5R)-5-{{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
487		2-[[6-{{5-Хлор-2-(4-{{(3R,5S)-5-{{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}-1-метилпиперидин-3-ил]окси} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

488		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-(1-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил}циклопропил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
489		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
490		2-{{6-({5-Хлор-2-[8-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

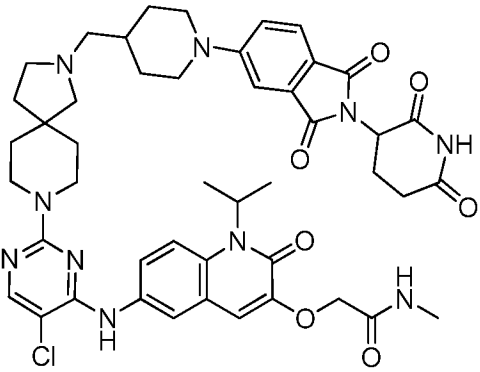
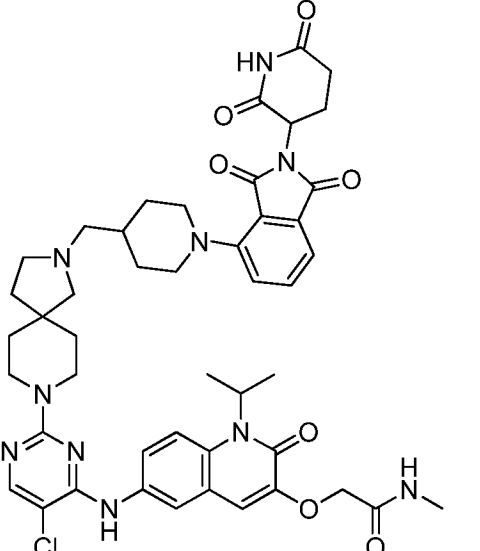
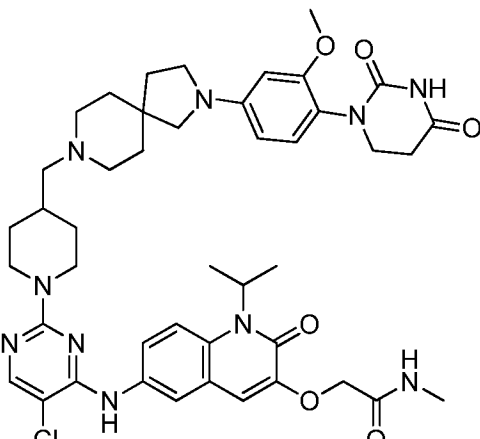
491		2-{{6-({5-Хлор-2-[(3S)-3-({2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
492		4-(4-{{1-(5-Хлор-4-{{3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]амино} пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион
493		4-(2-{{1-(5-Хлор-4-{{3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]амино} пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион
494		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({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}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-

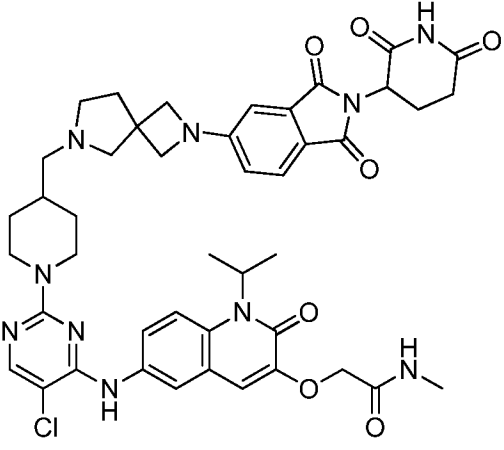
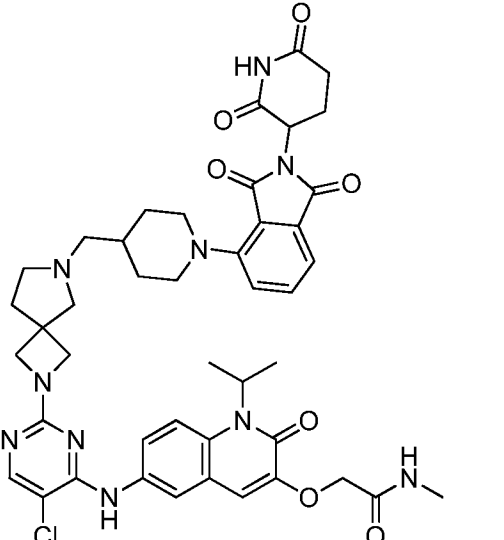
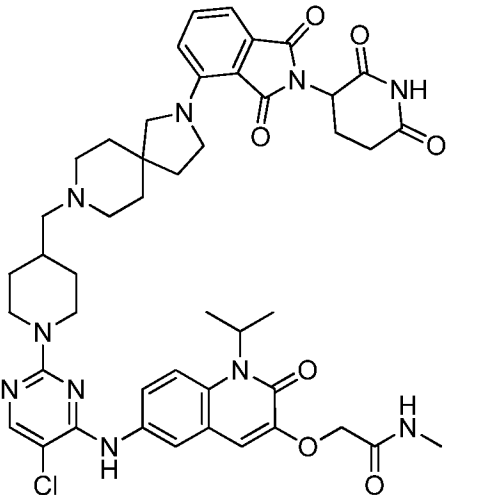
		ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
495		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
496		2-{{6-({5-Хлор-2-[9-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-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
497		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

498		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]-1,4-дiazепан-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
499		2-({6-[5-Хлор-2-{{4-[3-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил} азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил} пиримидин-4-ил} амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
500		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

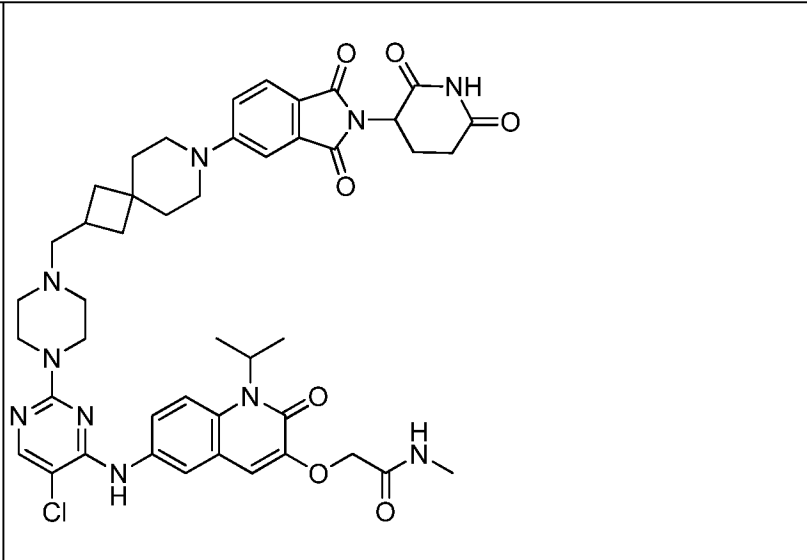
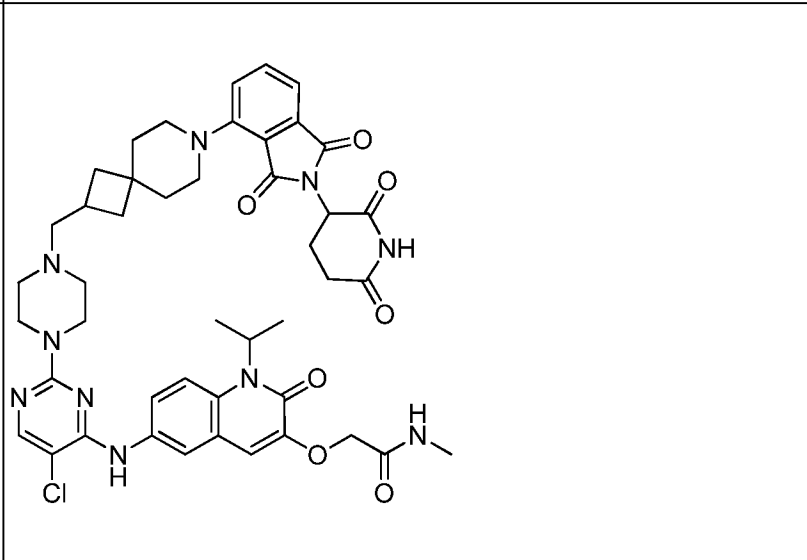
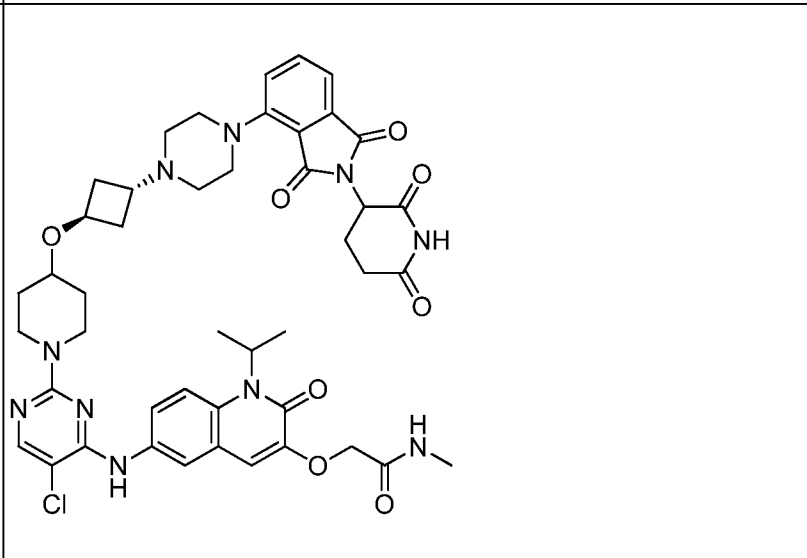
501		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
502		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
503		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил} метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-1-[2-(оксетан-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

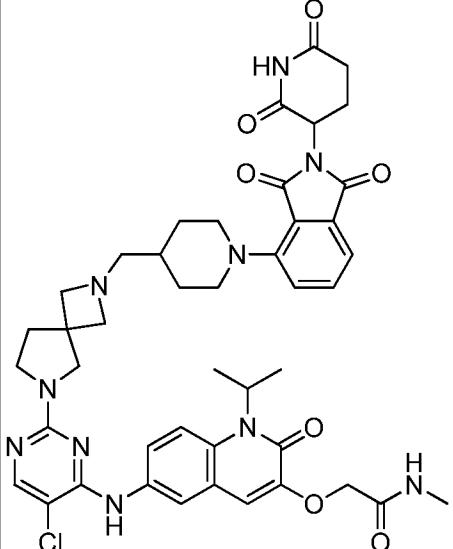
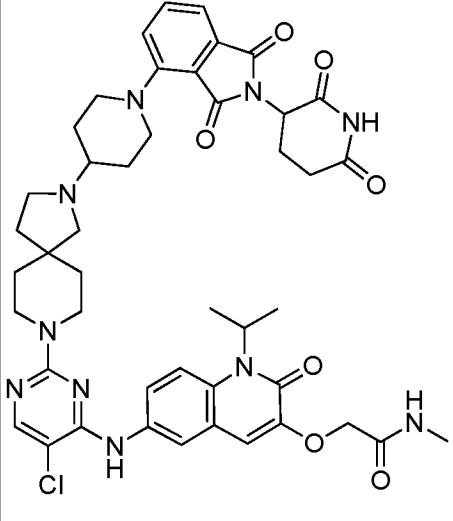
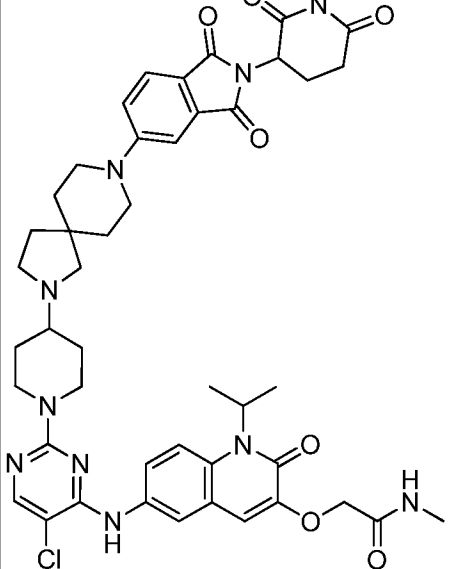
504		2-{{6-({5-Хлор-2-[(3S)-3-({[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[2-(оксетан-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
505		4-(4-{{4-(5-Хлор-4-{{3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]амино}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион
506		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

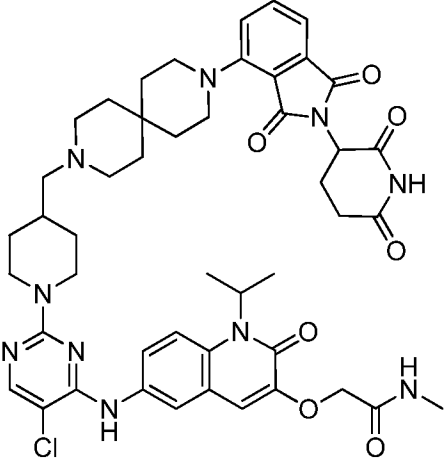
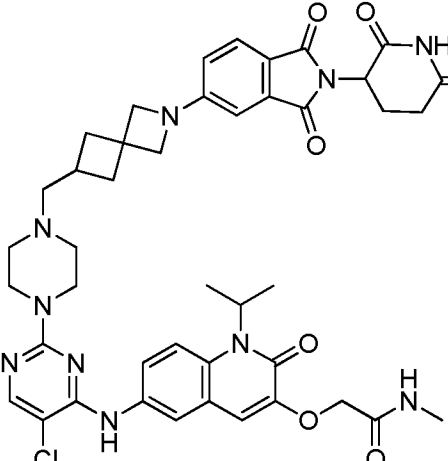
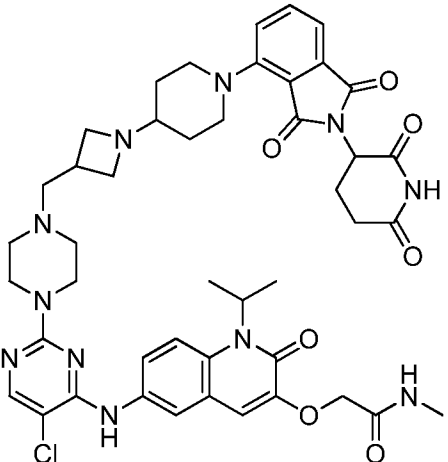
507		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
508		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
509		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-3-метоксифенил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

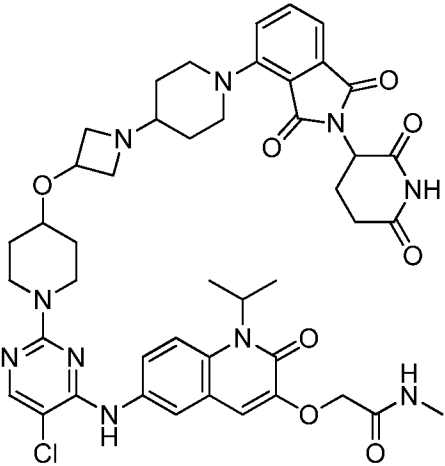
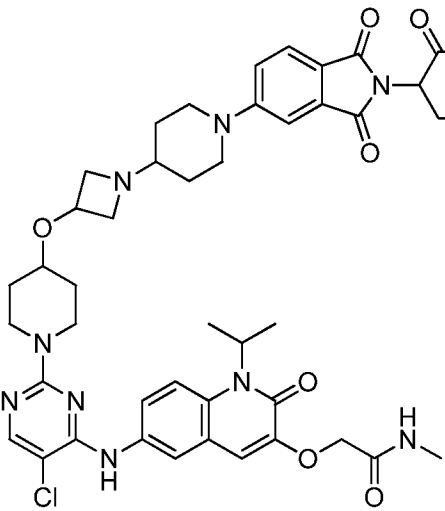
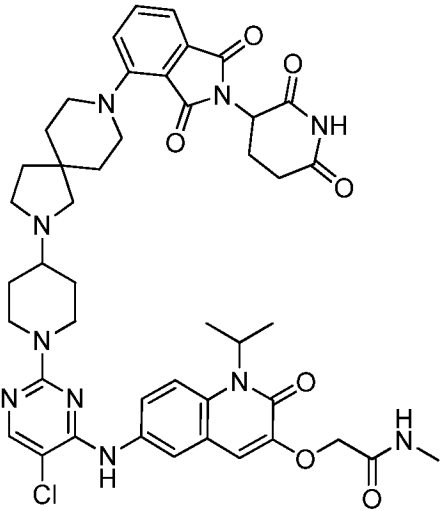
510		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
511		2-{{6-({5-Хлор-2-[6-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил} метил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид
512		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}}-N-метилацетамид

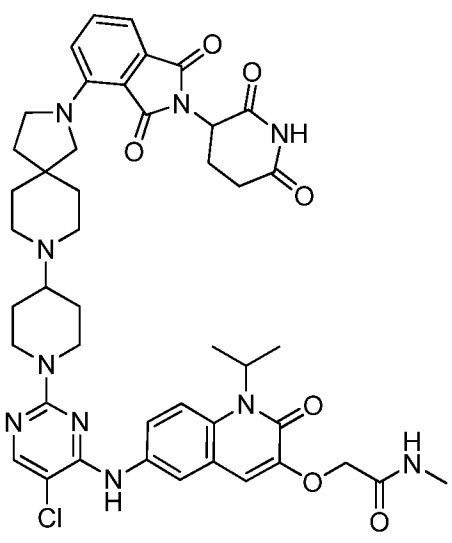
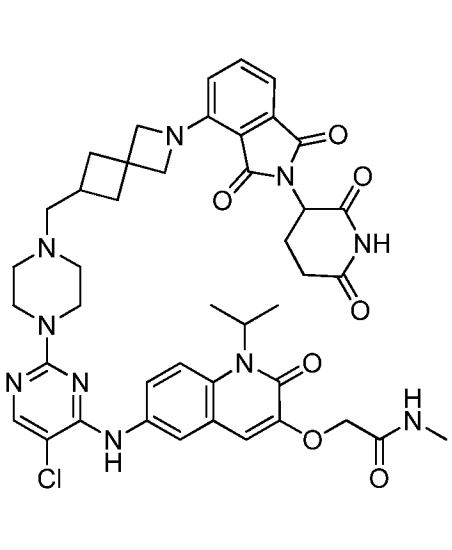
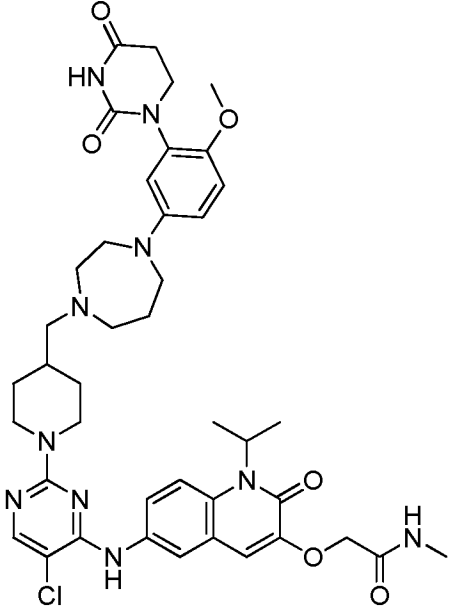
513		2-{{6-({5-Хлор-2-[8-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
514		2-[(6-{{5-Хлор-2-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид
515		2-[(6-{{5-Хлор-2-(4-{{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил}пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси]-N-метилацетамид

516		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
517		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
518		2-({6-[(5-Хлор-2-{{4-[(1r,3r)-3-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперазин-1-ил} циклобутоксипиперидин-1-ил} пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

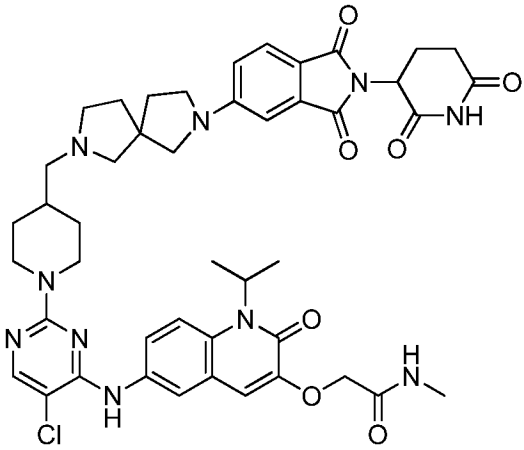
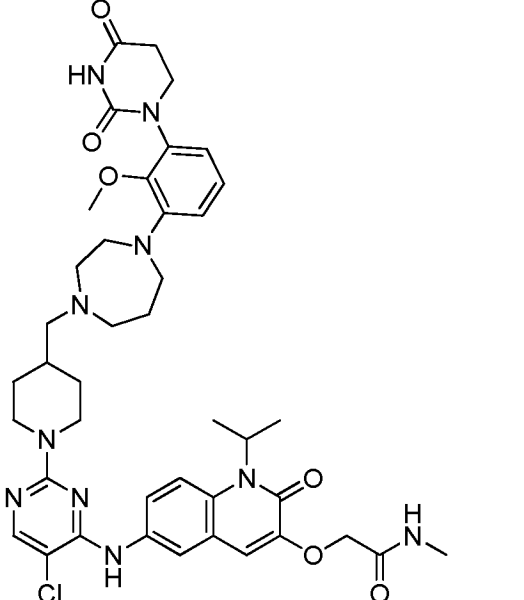
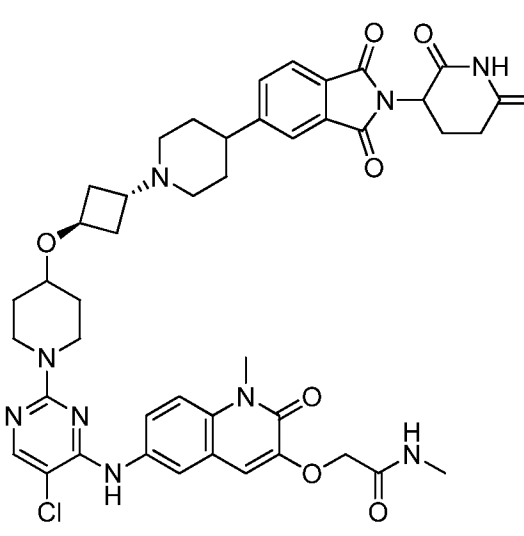
519		2-{{6-({5-Хлор-2-[2-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси}-N-метилацетамид
520		2-[(6-{{5-Хлор-2-(2-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}}-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-4-ил}амино)}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
521		2-[(6-{{5-Хлор-2-(4-{{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил}пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил}амино)}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

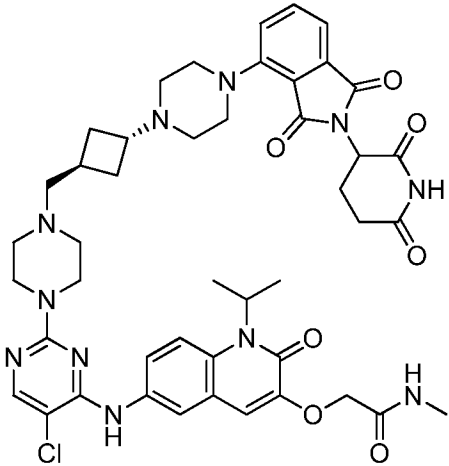
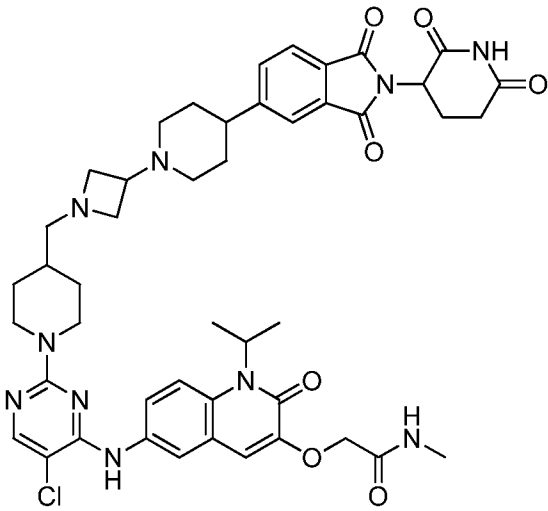
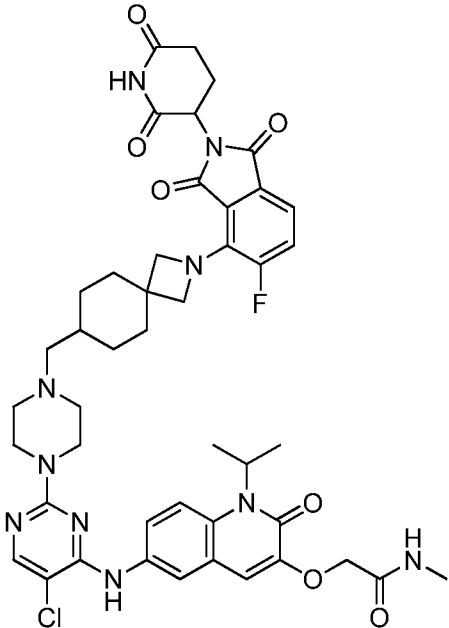
522		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
523		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
524		2-({6-[5-Хлор-2-{{4-[(1-{{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

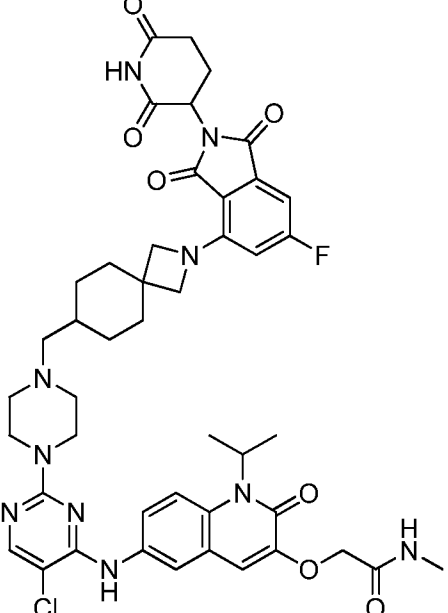
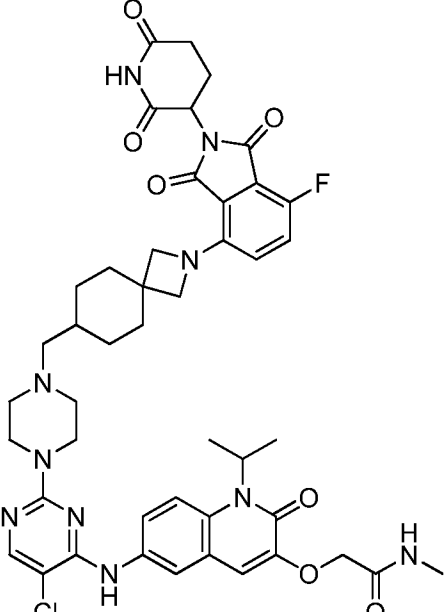
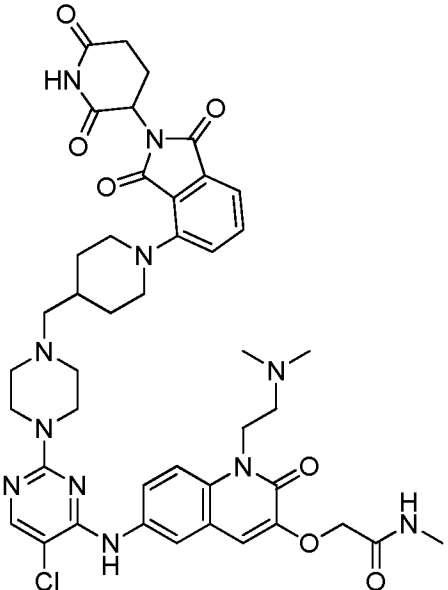
525		2-((6-[(5-Хлор-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)окси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
526		2-((6-[(5-Хлор-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)окси]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
527		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{8-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил}пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид

528		2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-{2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил} пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
529		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[3.3]гептан-6-ил} метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
530		2-{[6-({[5-Хлор-2-[4-({4-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-метоксифенил]-1,4-дiazепан-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

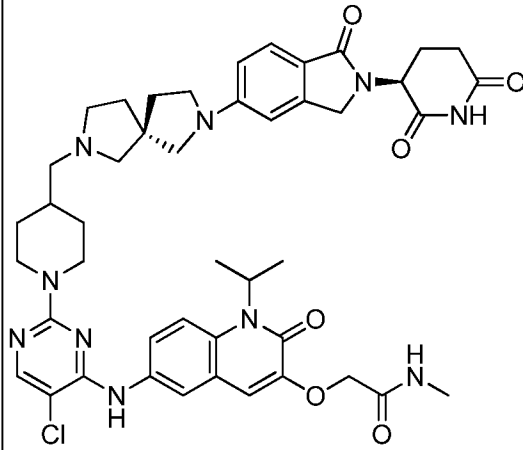
531		2-((6-[(5-Хлор-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}циклобутокси)пиперидин-1-ил}пиридин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
532		2-((6-[(5-Хлор-2-{4-[(1-{1-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-4-ил)амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
533		2-{{6-((5-Хлор-2-[9-({1-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиридин-4-ил)амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси)-N-метилацетамид

534		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({7-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
535		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({4-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-2-метоксифенил]-1,4-дiazепан-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амино)-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
536		2-({6-[(5-Хлор-2-{{4-[(1r,3r)-3-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперидин-1-ил} циклобутокси]пиперидин-1-ил} пиримидин-4-ил)амино]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид

537		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]пиперазин-1-ил}циклобутил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил)окси]-N-метилацетамид
538		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]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил]амино]-2-оксо-1-(пропан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-ил}окси)-N-метилацетамид
539		2-{{6-((5-Хлор-2-[4-((2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

540		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
541		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-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-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид
542		2-{{6-({5-Хлор-2-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил}амино)-1-[2-(диметиламино)этил]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил]окси}-N-метилацетамид

543



2-[(6-{[5-Хлор-2-(4-
{[(5R)-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

Таблица 2. Параметры разрушения и характеристика иллюстративных бифункциональных соединений по настоящему изобретению

№ пр.	Молекулярная масса	Средняя наблюдаемая масса один	Средняя наблюдаемая масса два	ЯМР	EC50 (нМ)*	Dmax (%)**	IC ₅₀ (нМ)***		
9	865,43	865,25	867,25	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,05—5,00 (m, 2H), 4,53—4,46 (m, 5H), 4,46—4,14 (m, 3H), 3,10—2,83 (m, 10H), 1,98 (s, 4H), 1,88—1,78 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,23 (s, 2H), 1,14—0,85 (m, 3H)					
49	1085,67	1085,81	1087,81	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,97—7,88 (m, 4H), 7,53 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,35—7,14 (m, 1H), 7,04—6,89 (m, 2H), 6,23—6,12 (m, 1H), 4,47—4,09 (m, 6H), 3,99—3,97 (m, 3H), 3,77—3,76 (m, 3H), 3,68—3,65 (m, 4H), 3,60—3,58 (m, 3H), 3,54—3,41 (m, 9H), 3,21—3,10 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,39—2,36 (m, 3H), 2,09—2,02 (m, 3H), 1,89—1,77 (m, 3H), 1,30—1,29 (m, 3H), 0,93—0,88 (m, 3H), 0,76—0,70 (m, 3H), 0,63—0,44 (m, 1H).					
50	1085,67	1085,81	1087,81	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77—7,66 (m, 1H), 7,48—7,16 (m, 5H), 7,04—6,89 (m, 2H), 6,23—6,13 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,36—4,24 (m, 7H), 4,24—4,13 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,52—3,50 (m, 8H), 3,46—3,44 (m, 1H), 3,18—3,16 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39—2,38 (m, 2H), 2,10—1,97 (m, 2H), 1,89—1,78 (m, 3H), 1,341,20 (m, 7H), 0,96—0,80 (m, 3H), 0,77—0,71 (m, 3H), 0,60—0,45 (m, 1H).					
51	1075,68	1075,82	1077,82	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51—7,40 (m, 1H), 7,38 (s, 6H), 7,10 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,55 (m, 14H), 3,23 (s, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,43 (s, 4H), 1,81 (s, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 0,92 (s, 9H).					
52	861,31	861,62	863,62	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,50—7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,32—4,26 (m, 2H), 4,04					

					(m, 2H), 3,82—3,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,59—3,49 (m, 8H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,69—2,56 (m, 4H), 2,59—2,51 (m, 1H), 2,09—1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).			
53	1041,62	1041,77	1043,77		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 8,83 (s, 1H), 7,92—7,89 (m, 2H), 7,78—7,76 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14—6,99 (m, 2H), 6,98—6,17 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,53—4,51 (m, 5H), 4,45—4,43 (m, 1H), 4,39—4,12 (m, 2H), 3,93—3,83 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,72—3,59 (m, 8H), 3,34—3,28 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,38—2,36 (m, 4H), 2,36—2,33 (m, 1H), 2,23—2,07 (m, 2H), 2,06—2,04 (m, 2H), 1,66—1,63 (m, 2H), 1,05—1,01 (m, 3H), 0,88—0,82 (m, 3H).			D
54	1129,73	1129,86	1131,86		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,92—7,89 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00—6,97 (m, 2H), 6,23—6,19 (m, 1H), 4,89—4,44 (m, 3H), 4,60—4,39 (m, 6H), 4,15—4,11 (m, 4H), 3,86—3,74 (m, 6H), 3,64—3,61 (m, 16H), 2,88 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26—2,19 (m, 3H), 2,06—2,01 (m, 1H), 1,96—1,88 (m, 2H), 1,53—1,51 (m, 2H), 1,107—1,05 (m, 3H), 0,89—0,85 (m, 3H).			D
55	1173,78	1173,88	1175,88		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41—8,36 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75—7,72 (m, 1H), 7,47—7,45 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,35—7,22 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03—6,96 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,05 (b, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50—4,01 (m, 8H), 3,81—3,62 (m, 9H), 3,58—3,35 (m, 16H), 3,31—3,25 (m, 3H), 2,66—2,65 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,50—2,49 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,31—2,12 (m, 4H), 1,85—1,77 (m, 2H), 1,47—1,44 (m, 2H), 0,97—0,92 (m, 3H), 0,80—0,75 (m, 3H).			D
56	997,57	997,63	999,63		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,09—8,00 (m, 4H), 7,59—7,57 (m, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52—7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37—7,34 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,13—7,09 (m, 1H), 7,09—7,06 (m, 2H), 7,05—7,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,39—4,21 (m, 6H), 4,03 (s, 3H), 3,96—3,82 (m, 4H), 3,79—3,74 (m, 1H), 3,77—3,69 (m, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,70—2,65 (m, 2H), 2,52—2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20—2,11 (m, 2H), 2,10—2,00 (m, 1H), 2,00—1,82 (m, 4H), 1,57—1,45			D

57	860,32	860,64	862,64	(m, 3H), 1,35—1,20 (m, 3H), 1,02—0,90 (m, 3H), 0,90—0,74 (m, 3H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,63—3,53 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,45 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,94—2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,05—1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).	D
58	1217,83	1217,92	1219,92	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,03—7,91 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,35—7,27 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00—6,98 (m, 2H), 6,24—6,17 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,42—4,34 (s, 2H), 4,29—4,18 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,05 (d, J=13,0 Гц, 2H), 3,90—3,77 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,60—3,45 (m, 2,3H), 3,23 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,44 (d, J=1,7 Гц, 1H), 2,29—2,21 (m, 2H), 2,20—2,13 (m, 1H), 2,03 (t, J=10,9 Гц, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,41—1,34 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,78 (m, 3H).	D
59	891,38	891,68	893,68	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16—7,11 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,40—4,37 (m, 1H), 4,36—4,24 (m, 3H), 4,17—4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58—3,35 (m, 13H), 3,32—3,25 (m, 2H), 2,68—2,65 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,58—5,54 (m, 1H), 2,42—2,40 (m, 1H), 2,00—1,92 (m, 1H), 1,91—1,82 (m, 2H), 1,45—1,41 (m, 2H).	D
60	905,36	905,66	907,66	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,83—7,74 (m, 2H), 7,49—7,44 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,15—5,11 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,08—4,04 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,68—3,53 (m, 3H), 3,35—3,19 (m, 15H), 2,90 (s, 3H), 2,68—2,66 (m, 2H), 2,52 2,07—2,01 (m, 2H), 1,87—1,81 (m, 2H), 1,57—1,42 (m, 2H).	D
61	803,27	803,59	805,59	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94—7,92 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,08—5,06 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,37—4,35 (m, 1H), 4,20—4,17 (m,	B

					3H), 4,05 (b, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62—3,60 (m, 4H), 3,40—3,38 (m, 2H), 2,90—2,88 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,52—2,50 (m, 1H), 2,36—2,33 (m, 2H), 1,98—1,96 (m, 3H), 1,23—1,21 (m, 2H).				
62	935,43	935,6	937,6		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04—7,91 (m, 3H), 7,75—7,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62—7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48—7,45 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,10—7,03 (m, 3H), 5,06—5,01 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39—4,22 (m, 4H), 4,17—4,15 (m, 2H), 3,77—3,75 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58—3,57 (m, 17H), 3,28—3,25 (m, 2H), 2,96—2,93 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,66—2,65 (m, 1H), 2,51—2,50 (m, 1H), 2,01—1,95 (m, 1H), 1,85—1,82 (m, 2H), 1,39—1,37 (m, 2H).	A	B	D	
63	817,25	817,58	819,58		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06—8,04 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82—7,74 (m, 2H), 7,47—4,46 (m, 2H), 7,35—7,33 (m, 1H), 7,13—7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,13—5,11 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (b, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61—3,59 (m, 5H), 3,41—3,35 (m, 2H), 2,90—2,87 (m, 1 H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (b, 1H), 1,86 (b, 2H), 1,42 (b, 2H).			B	
64	949,41	949,69	951,69		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97—7,95 (m, 2H), 7,83—7,72 (m, 2H), 7,48—7,33 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,15—5,11 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30—4,27 (m, 2H), 4,08—4,03 (m, 2H), 3,78—3,75 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58—3,57 (m, 17H), 3,28—3,25 (m, 2H), 2,96—2,93 (m, 1H), 2,67—2,66 (m, 5H), 2,06—2,01 (m, 1H), 1,85—1,83 (m, 2H), 1,40—1,37 (m, 2H).			D	
65	847,32	847,6485	849,6473		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,16—7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,13—4,10 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78—3,71 (m, 3H), 3,60—3,51 (m, 10H), 3,23 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (s, 4H), 2,65—2,54 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,92—2,73 (m, 2H), 1,46—1,11 (m, 3H).			D	
66	904,38	904,47	906,47		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (d, J = 14,6 Гц, 3H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,60 (t, J = 5,2			D	

					¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, J = 14,8, 12,1, 3,9 Гц, 5H), 3,10 (s, 1H), 2,92—2,83 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,06—1,98 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,38 (d, J = 9,2 Гц, 2H).				
67	979,48	979,53	981,54		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,15—7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 4,6 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 4,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59—3,46 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,24 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,95—2,82 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,62—2,55 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 13,3, 4,6 Гц, 1H), 2,05—1,91 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,37 (d, J = 9,1 Гц, 2H).				
68	993,47	993,52	995,52		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97—7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77—7,70 (m, 1H), 7,50—7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,60—3,50 (m, 5H), 3,49 (d, J = 7,4 Гц, 16H), 3,28 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,66 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,38 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 1,23 (s, 1H).				
69	948,43	948,5	950,5		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04—7,91 (m, 3H), 7,75—7,73 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,58—7,45 (m, 2H), 7,13—7,01 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07—4,03 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59—3,57 (m, 18H), 3,28—3,15 (m, 4H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,67—2,66 (m, 4H), 2,06—2,03 (m, 1H), 1,85—1,83 (m, 2H), 1,46—1,17 (m, 4H).				
70	1031,62	1031,57	1033,57		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90—7,89 (m, 2H), 7,74—7,72 (m, 1H), 7,747—7,38 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,68—4,15 (m, 4H), 4,03—3,95 (m, 4H), 3,60—3,57 (m, 14H), 3,21—3,20 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,09—2,06 (m, 1H), 1,91—1,87 (m, 3H), 1,30—1,29 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).				
71	759,22	759,38	761,38		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14—7,91 (m, 2H), 7,81—7,71 (m, 1H), 7,69—7,50 (m, 1H), 7,54—7,47				

72	773,2	773,35	775,36	(m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12—7,02 (m, 2H), 5,19—5,03(m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45—4,38 (m, 3H), 4,35—4,18(m, 3H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,35—3,23(m, 2H), 3,00—2,88 (m, 1H),2,71—2,61(m, 3H),1,60—2,58(m, 1H),2,18—1,82(m, 3H),1,53—1,41(m, 2H).					
	773,2	773,35	775,36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 8,878(s, 1H), 8,17—7,99 (m, 3H), 7,98—7,77 (m, 2H), 7,58—7,40 (d, 3H), 7,22 (s, 2H), 7,129 (s, 1H), 5,20—5,09—7,06 (m, 1H), 4,71—4,51 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,349 (s, 2H), 4,091 (s, 3H), 3,865 (s, 2H), 3,699 (s, 5H), 3,00—2,87 (m, 1H), 2,77—2,64 (m, 4H), 2,10—1,91 (m, 3H),1,56—1,25(d, 3H).				C	
73	775,21	775,36	777,36	(m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12—7,02 (m, 2H), 5,19—5,03(m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45—4,38 (m, 3H), 4,35—4,18(m, 3H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,35—3,23(m, 2H), 3,00—2,88 (m, 1H),2,71—2,61(m, 3H),1,60—2,58(m, 1H),2,18—1,82(m, 3H),1,53—1,41(m, 2H).				D	
	775,21	775,36	777,36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,11 (s, 1H), 9,70—9,59 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85—7,81 (m, 1H), 7,46—7,43 (m, 1H), 7,34—7,32 (m, 1H), 7,23—7,22 (m, 2H), 7,12—7,10 (m, 1H), 6,65—6,60 (m, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,77—4,71 (m, 1H), 4,35—4,29 (m, 2H), 3,97—3,72 (m, 4H), 3,53—3,43 (m, 1H), 3,44—3,41 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,19—2,99 (m, 2H), 2,93—2,84 (m, 3H), 2,62—2,61 (m, 1H), 2,57—2,50 (m, 4H), 2,21—2,19 (m, 1H), 2,07—1,95 (m, 4H), 1,86—1,84 (m, 1H).					
74	761,19	761,34	763,34	(m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12—7,02 (m, 2H), 5,19—5,03(m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45—4,38 (m, 3H), 4,35—4,18(m, 3H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,35—3,23(m, 2H), 3,00—2,88 (m, 1H),2,71—2,61(m, 3H),1,60—2,58(m, 1H),2,18—1,82(m, 3H),1,53—1,41(m, 2H).				D	
	761,19	761,34	763,34	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,11 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,68—9,57 (s, 1H), 8,52—8,46 (s, 1H), 8,12—8,09 (s, 1H), 7,83—7,81 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34—7,32 (m, 1H), 7,169 (s, 1H), 7,13—7,10 (m, 1H), 6,88—6,86 (m, 1H), 6,56—6,52 (m, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,34 (m, 3H), 3,14—2,93 (m, 2H), 2,93—2,84 (m, 3H), 2,66—2,50 (m, 1H), 2,47—2,43 (m, 2H), 2,20—2,17 (m, 1H), 2,05—1,98 (m, 4H), 1,91—1,75 (m, 1H),1,52—1,50 (m, 1H).					
75	816,27	816,54	818,54	(m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12—7,02 (m, 2H), 5,19—5,03(m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45—4,38 (m, 3H), 4,35—4,18(m, 3H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,35—3,23(m, 2H), 3,00—2,88 (m, 1H),2,71—2,61(m, 3H),1,60—2,58(m, 1H),2,18—1,82(m, 3H),1,53—1,41(m, 2H).				C	
	816,27	816,54	818,54	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57—7,44 (m, 2H), 7,14—7,09 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,05—4,99 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,03—4,00 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,86—3,80 (m, 6H), 3,67—3,45 (m, 3H), 3,32—3,30 (m, 2H), 2,85—2,43 (m, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,99—1,90 (m, 1H), 1,79—1,71 (m, 2H), 1,39—1,31 (m, 3H).					
76	789,2	789,47	791,47	(m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12—7,02 (m, 2H), 5,19—5,03(m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45—4,38 (m, 3H), 4,35—4,18(m, 3H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,35—3,23(m, 2H), 3,00—2,88 (m, 1H),2,71—2,61(m, 3H),1,60—2,58(m, 1H),2,18—1,82(m, 3H),1,53—1,41(m, 2H).				D	
	789,2	789,47	791,47	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,84—7,75 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37—7,28 (m, 1H), 7,26—7,13 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,17—5,06 (m, 1H), 4,65—4,52 (m, 1H), 4,38—4,27 (m, 4H), 3,98—3,88 (m, 2H), 3,86—3,75 (m, 1H), 3,71—3,62 (m, 1H), 3,60—3,47 (m, 2H), 3,45 (s,					

77	769,26	769,52	771,52	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47—7,48 (m, 1H), 7,34—7,36 (m, 1H), 7,24—7,27 (m, 1H), 7,17—7,19 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,07—5,11 (m, 1H), 4,12—4,14 (m, 2H), 3,69—3,73 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,19—3,26 (m, 7H), 2,92—2,94 (m, 2H), 2,81—2,83 (m, 1H), 2,64—2,75 (m, 7H), 2,03—2,12 (m, 2H), 1,83—1,86 (m, 2H), 1,53—1,57 (m, 2H).</p>	D
78	1119,73	1119,8	1121,8	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,95—7,92 (m, 2H), 7,84—7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57—7,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,46—7,41 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 4,89—4,31 (m, 7H), 4,15—4,12 (m, 2H), 4,03—4,01 (m, 2H), 3,85—3,84 (m, 5H), 3,77—3,75 (m, 19H), 3,28—3,25 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,38—2,16 (m, 2H), 1,91—1,90 (m, 2H), 1,53—1,51 (m, 2H), 1,30—1,11 (m, 1H), 1,02 (s, 9H).</p>	B
79	770,24	770,5	772,5	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,70—7,68 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29—7,19 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,82—4,78 (m, 1H), 4,25—4,22 (m, 2H), 3,55—3,45 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,13—3,03 (m, 2H), 2,96—2,92 (m, 2H), 2,89—2,81 (m, 1H), 2,76—2,72 (m, 1H), 2,69—2,63 (m, 2H), 2,34—2,23 (m, 4H), 2,11—2,07 (m, 3H), 1,93—1,89 (m, 2H), 1,66—1,64 (m, 1H).</p>	D
80	772,22	772,5	774,5	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,76—7,73 (m, 1H), 7,61—7,58 (m, 1H), 7,48 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,65 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,06—5,02 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,03 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,69—3,67 (m, 7H), 3,49—3,46 (m, 2H), 3,29—3,26 (m, 2H), 2,95—2,77 (m, 1H), 2,66—2,64 (m, 3H), 2,59—2,58 (m, 1H), 1,99—1,87 (m, 3H), 1,47—1,43 (m, 2H).</p>	C
81	992,48	992,68	994,68	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04—7,92 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,52—7,41 (m, 2H), 7,13—7,03 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,10—5,07 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,43—3,35 (m, 27H), 2,97—2,95 (m, 1H), 2,67—2,66 (m, 6H), 2,20 (s, 1 H), 1,80 (s, 2 H), 1,40 (s, 2H).</p>	D
82	1163,78	1163,8	1165,81	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70—8,40</p>	C

					(m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95—8,00 (m, 2H), 7,80—7,70 (m, 1H), 7,52—7,30 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 5,17 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,61—4,58 (m, 3H), 4,50—4,30 (m, 3H), 4,30—4,20 (m, 1H), 4,15—4,05 (m, 2H), 4,00—3,85 (m, 2H), 3,70—3,65 (m, 4H), 3,65—3,35 (m, 22H), 3,30—3,20 (m, 2H), 2,80—2,60 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,14—2,01 (m, 1H), 1,99—1,75 (m, 3H), 1,60—1,30 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).			
83	1207,84	1207,84	1209,84		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,937,90 (m, 2H), 7,79—7,74 (m, 1H), 7,50—7,40 (m, 1H), 7,48—7,30 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,61—4,57 (m, 3H), 4,57—4,55 (m, 1H), 4,55—4,46 (m, 1H), 4,28—4,20 (m, 1H), 4,09—4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,64—3,43 (m, 26H), 3,40—3,21 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,10—2,00 (m, 1H), 1,95—1,81 (m, 3H), 2,41—1,30 (m, 2H), 0,93 (s, 9H).			C
84	949,46	949,65	951,65		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,59 (s, 4H), 4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,68 (s, 6H), 3,54 (m, 9H), 3,30 (m, 3H), 2,62 (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (s, 2H).			B
85	784,27	784,52	786,52		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20—7,25 (m, 2H), 7,15—7,19 (m, 2H), 5,06—5,13 (m, 1H), 5,00—5,15 (m, 1H), 4,06—4,18 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20—3,26 (m, 2H), 2,89—2,96 (m, 3H), 2,80—2,87 (m, 5H), 2,60—2,79 (m, 8H), 2,07—2,16 (m, 1H), 1,75—1,97 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45—1,61 (m, 2H).			D
86	987,57	987,67	989,67		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,00—7,88 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45—7,36 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,57—4,54 (m, 3H), 4,43—4,26 (m, 3H), 4,26—4,25 (m, 1H), 4,04—3,98 (m, 4H), 3,66—3,61 (m, 10H), 3,31—3,26 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,06—2,01 (m, 1H), 1,90—1,86 (m, 3H), 1,51—1,41 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).			C
87	949,46	949,65	951,65		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11—7,07 (m, 3H), 5,18—5,16 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,22—4,19 (m, 2			C

88	967,47	967,65	969,65	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 3,7 Гц, 2H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,22—7,13 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,84—6,79 (m, 2H), 6,77—6,71 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,36 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,19—4,12 (m, 2H), 4,11—4,02 (m, 2H), 3,78—3,69 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,55—3,54 (m, 8H), 2,90 (t, J = 12,8 Гц, 3H), 2,75 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,61 (d, J = 4,7 Гц, 4H), 2,40—2,29 (m, 1H), 2,04—1,91 (m, 1H), 1,80 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,63—1,48 (m, 2H).</p>			
89	937,45	937,63	939,63	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18—7,08 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,82—6,51 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,63 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,37 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,79—3,72 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,89 (t, J = 12,8 Гц, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,00—1,85 (m, 3H), 1,77 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,51 (t, J = 12,1 Гц, 2H), 1,24.</p>			
90	981,5	981,66	983,66	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,95—6,79 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58—3,45 (m, 11H), 3,03 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 1,97—1,87 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,60 (s, 2H).</p>			
91	983,47	983,64	985,64	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,81—7,68 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16—7,07 (m, 2H), 7,06—6,96 (m, 3H), 6,90 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,54 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,15—3,90 (m, 6H), 3,70 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48 (s, 7H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,62 (s, 2H), 1,24 (s,</p>			

92	755,23	755,49	757,49	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47–7,48 (m, 1H), 7,34–7,36 (m, 1H), 7,12–7,15 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,07–5,11 (m, 1H), 4,12–4,17 (m, 2H), 3,65–3,72 (m, 2H), 3,19–3,26 (m, 7H), 2,98 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,82–2,87 (m, 1H), 2,68–2,76 (m, 4H), 2,57–2,61 (m, 2H), 2,00–2,13 (m, 3H), 1,83–1,86 (m, 2H), 1,54–1,66 (m, 2H).	D
93	981,5	981,66	983,67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,12–7,86 (m, 2H), 7,79–7,57 (m, 3H), 7,52–7,43 (m, 2H), 7,39–7,29 (m, 2H), 7,15–7,02 (m, 4H), 5,19–5,11 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,51–4,42 (m, 1H), 4,35–4,24 (m, 1H), 4,12–3,95 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,55–3,43 (m, 16H), 3,31–3,20 (m, 3H), 2,99–2,85 (m, 1H), 2,70–2,58 (m, 3H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,05–1,97 (m, 1H), 1,91–1,75 (m, 3H), 1,50–1,16 (m, 2H).	D
94	951,48	951,65	953,65	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95–7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,78–7,69 (m, 3H), 7,67–7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05–6,90 (m, 3H), 5,17–5,08 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,10–3,90 (m, 4H), 3,76 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60–3,45 (m, 10H), 3,45–3,40 (m, 2H), 2,99–2,86 (m, 1H), 2,70–2,64 (m, 4H), 2,10–2,00 (m, 1H), 2,00–1,85 (m, 2H), 1,80–1,75 (m, 2H), 1,70–1,60 (m, 2H), 1,45–1,35 (m, 2H).	D
95	967,47	967,64	969,64	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (brs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00–7,85 (m, 2H), 7,85–7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,20–7,00 (m, 4H), 6,60–6,45 (m, 3H), 5,13–5,02 (m, 1H), 4,70–4,50 (m, 3H), 4,50–4,15 (m, 4H), 4,15–3,85 (m, 4H), 3,85–3,75 (m, 2H), 3,75–3,68 (m, 3H), 3,65–3,60 (m, 2H), 3,60–3,40 (m, 6H), 2,90–2,85 (m, 1H), 2,70–2,60 (m, 4H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,10–1,90 (m, 3H), 1,85–1,65 (m, 3H), 1,65–1,50 (m, 3H).	D
96	953,45	953,48	955,48	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78–7,72 (m, 1H), 7,60–7,55 (m, 1H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,17–7,09 (m, 2H), 7,09–7,02 (m, 1H), 6,92–6,81 (m, 3H), 5,04–4,98 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,51–4,48 (m, 1H), 4,45–4,25 (m, 3H), 4,19–4,14 (m, 2H), 4,10–4,01 (m, 2H), 3,98–3,81 (m, 2H), 3,81–3,74 (m, 2H).	D

97	967,47	967,5	969,5	3,66—3,62 (m, 3H), 3,60—3,55 (m, 3H), 3,54—3,49 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,62—2,41 (m, 5H), 1,95—1,85 (m, 4H), 1,61—1,42 (m, 2H). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96—7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,35—7,16 (m, 4H), 7,16—7,08 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,56 (d, J = 10,3 Гц, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,35 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 4,24 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 4,6 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 4,6 Гц, 12H), 3,34 (s, 2H), 2,97—2,81 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,58 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,48 (d, J = 9,5 Гц, 2H).	C
98	920,41	920,48	922,48	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) 10,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (m, 17H), 3,28 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,81 (s, 2H).	B
99	949,46	949,51	951,51	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,72—7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,08—7,07 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,42—3,40 (m, 16H), 3,24 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,46—2,43 (m, 1H), 2,00—1,93 (m, 1H), 1,85—1,83 (m, 2H), 1,45—1,42 (m, 2H).	D
100	967,47	967,5	969,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,74 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,22—7,13 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,06—6,00 (m, 1H), 6,93—6,84 (m, 2H), 6,78 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,29—4,19 (m, 3H), 4,09—4,02 (m, 4H), 3,76—3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60—3,50 (m, 10H), 3,25 (s, 2H), 3,01 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,89 (s, 5H), 2,99 (s, 1H), 2,66 (d, J=4,6 Гц, 2H), 1,82 (s, 2H).	D
101	908,5	908,55	910,55	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,05—7,92 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 15,6, 8,8 Гц, 2H), 7,21—6,97 (m, 3H), 5,05 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 37,2 Гц, 4H), 4,39—4,16	A

102	908,5	908,55	910,55	(m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (t, J = 5,1 Гц, 6H), 2,97—2,77 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,59 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,48—2,29 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,01—1,93 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,72 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,34 (dp, J = 38,0, 12,8 Гц, 5H), 0,98—0,81 (m, 2H).					A
103	826,36	826,46		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (d, J = 20,3 Гц, 3H), 7,93 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,13 (s, 3H), 5,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,33 (d, J = 16,9 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 2,88—2,80 (m, 4H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 5H), 2,24 (d, J = 7,5 Гц, 4H), 2,16 (s, 5H), 1,97 (dd, J = 10,1, 4,5 Гц, 1H), 1,66 (dd, J = 29,8, 10,2 Гц, 5H), 1,50—1,42 (m, 7H).					B
104	811,3	811,333333 3	813,3333333	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98—7,93 (m, 2H), 7,77—7,72 (m, 2H), 7,49—7,45 (m, 2H), 7,37—7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,47—4,44 (m, 2H), 4,22—4,19 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,63—3,60 (m, 2H), 3,35—3,29 (m, 2H), 3,17—3,08 (m, 4H), 2,96—2,90 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 5H), 2,27—2,16 (m, 1H), 2,04—2,01 (m, 1H), 1,79—1,76 (m, 2H), 1,21—1,15 (m, 2H).					B
105	893,39	893,47	895,47	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,68—7,66 (m, 1H), 7,23—7,22 (m, 1H), 7,18—7,16 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,06—7,03 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12—5,07 (m, 1H), 4,55—4,50 (m, 1H), 4,46—4,36 (m, 2H), 4,20—4,18 (m, 2H), 3,86—3,84 (m, 2H), 3,68—3,67 (m, 2H), 3,64—3,61 (m, 3H), 3,60—3,59 (m, 12H), 3,51—3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,12—3,08 (m, 2H), 2,95—2,85 (m, 3H), 2,79—2,71 (m, 3H), 2,65—2,62 (m, 2H), 2,50—2,41 (m, 1H), 2,17—2,12 (m, 1H), 1,96—1,93 (m, 2H).					D
106	824,25	824,38	826,38	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,87—7,91 (m, 2H), 7,71—7,76 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26—7,33 (m, 3H), 5,03—5,07 (m, 1H), 4,50—4,65 (m, 4H), 4,20—4,32 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20—					B

107	868,31	868,41	870,41	3,30 (m, 1H), 3,05—3,15 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,65—2,80 (m, 2H), 2,00—2,22 (m, 5H), 1,60—1,80 (m, 3H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,79 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66—7,68 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31—7,34 (m, 2H), 7,16—7,16 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,94—4,97 (m, 1H), 4,65—4,68 (m, 2H), 4,52—4,56 (m, 4H), 4,19 (br, 2H), 3,92—3,94 (m, 2H), 3,79—3,83 (m, 5H), 3,04—3,07 (m, 3H), 2,77—2,87 (m, 6H), 2,62 (s, 2H), 2,07—2,21 (m, 4H).	B
108	1184,81	1184,67	1186,67	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75—7,52 (m, 4H), 7,48—7,31 (m, 7H), 6,99 (s, 1H), 5,12—5,05 (m, 1H), 4,75—4,70 (m, 2H), 4,63—4,58 (m, 5H), 4,10—3,90 (m, 3H), 3,88—3,78 (m, 5H), 3,70—3,55 (m, 14H), 3,35—3,15 (m, 3H), 2,95—2,85 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,43—2,40 (m, 1H), 2,25—2,10 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,85—1,72 (m, 3H), 1,52—1,48 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).	C
109	967,47	967,5	969,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92—7,88 (m, 3H), 7,82—7,73 (m, 3H), 7,45—7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,01—6,94 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,56—4,37 (m, 4H), 4,20—4,13 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,79—3,72 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62—3,51 (m, 13H), 3,24 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,69—2,55 (m, 4H), 2,49—2,34 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,86—1,77 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).	D
110	983,47	983,5	985,5	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,88 (m, 2H), 7,80—7,71 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14—7,06 (m, 2H), 7,05—6,95 (m, 2H), 6,94—6,85 (m, 2H), 5,10—5,03 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,45—4,27 (m, 6H), 4,12—4,05 (m, 4H), 3,75—3,63 (m, 5H), 3,61—3,45 (m, 9H), 3,38—3,26 (m, 2H), 2,70—2,63 (m, 3H), 2,42—2,24 (m, 3H), 2,05—1,90 (m, 1H), 1,88—1,74 (m, 2H), 1,45—1,23 (m, 2H).	D
111	981,5	981,52	983,53	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,22—7,12 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,28—4,17 (m, 3H), 4,03 (s, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59—3,41 (m, 11H), 3,31—3,18 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,40—2,33 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,79 (s, 2H),	D

112	838,28	838,39	840,39	1,40—1,32 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58—7,62 (m, 2H), 7,51 (m, J = 9,2 Гц, 1H), 7,11—7,19 (m, 3H), 4,92—5,00 (m, 1H), 4,68—4,72 (m, 1H), 4,40—4,50 (m, 4H), 4,10—4,20 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,88—3,05 (m, 2H), 2,70—2,80 (m, 4H), 2,50—2,68 (m, 4H), 1,90—2,15 (m, 2H), 1,75—1,90 (m, 1H), 1,45—1,70 (m, 4H), 1,10—1,15 (m, 1H).	B
113	882,33	882,42	884,42	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,46 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64—7,67 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38—7,39 (m, 1H), 7,30—7,32 (m, 2H), 7,13—7,16 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,92—4,96 (m, 1H), 4,53—4,63 (m, 6H), 4,19 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,94 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,79—3,83 (m, 5H), 2,77—2,91 (m, 8H), 2,62—2,66 (m, 2H), 2,13—2,16 (m, 1H), 1,76—1,79 (m, 2H), 1,23—1,27 (m, 2H).	C
114	1052,65	1052,57	1054,57	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (m, 7H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,53 (m, 3H), 4,00 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,02 (s, 9H).	C
115	1096,7	1096,6	1098,6	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,51—8,48 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92—7,85 (m, 2H), 7,75—7,52 (m, 1H), 7,65—7,58 (m, 2H), 7,42—7,32 (m, 5H), 5,02—4,95 (m, 1H), 4,68—4,50 (m, 6H), 4,43—4,30 (m, 3H), 4,02—3,75 (m, 8H), 3,72—3,58 (m, 5H), 3,20—3,10 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,23—1,92 (m, 5H), 1,80—1,65 (m, 3H), 1,55—1,40 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).	B
116	1140,76	1140,63	1142,63	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50—7,65 (m, 4H), 7,35—7,50 (m, 6H), 7,30—7,35 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,30—5,55 (m, 3H), 5,05—5,15 (m, 1H), 4,65—4,75 (m, 1H), 4,50—4,65 (m, 8H), 3,70—4,10 (m, 15H), 3,55—3,70 (m, 11H), 3,05—3,25 (m, 3H), 2,85—2,95 (m, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,40—2,60 (m, 4H), 2,10—2,30 (m, 4H), 1,95—2,10 (m, 4H), 1,70—1,80 (m, 2H), 1,55—1,70 (m, 4H), 1,40—1,55 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,85—0,95 (m, 4H).	B

117	1228,86	1228,69	1230,69	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,55—8,50 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92—7,85 (m, 2H), 7,75—7,72 (m, 1H), 7,65—7,58 (m, 2H), 7,42—7,32 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 5,02—4,95 (m, 1H), 4,70—4,67 (m, 1H), 4,62—4,50 (m, 5H), 4,43 (s, 1H), 4,32—4,25 (m, 2H), 4,15—3,95 (m, 2H), 3,90—3,85 (m, 6H), 3,72—3,70 (m, 1H), 3,69—3,52 (m, 17H), 3,17—3,09 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,23—1,92 (m, 4H), 1,80—1,72 (m, 2H), 1,70—1,65 (m, 1H), 1,55—1,40 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).	B	
118	953,45	953,49	955,49	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,90 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93—6,86 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 10,0, 5,6 Гц, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,82—3,56 (m, 12H), 3,26 (s, 2H), 2,99—2,80 (m, 1H), 2,65 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,44—2,19 (m, 2H), 1,92 (d, J = 36,8 Гц, 3H), 1,45 (d, J = 9,8 Гц, 2H).	C	
119	941,49	941,52	943,52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95—7,86 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 16,6, 8,8 Гц, 3H), 7,64 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58—4,31 (m, 4H), 4,00 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54—3,42 (m, 5H), 3,22 (s, 2H), 2,89 (ddd, J = 17,9, 13,2, 5,3 Гц, 1H), 2,63 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,45—2,30 (m, 10H), 2,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 1,80 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,21 (s, 1H).	B	A
120	912,36	912,44	914,44	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,78 (m, 2H).	C	
121	1000,46	1000,51	1002,51	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,51 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (m, 13H), 3,26 (m, 3H),	C	

122	1066,68	1066,59	1068,59	<p>2,87 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,80 (m, 2H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,56 (m, 8H), 3,99 (m, 4H), 3,81 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,49 (m, 3H), 1,02 (s, 9H).</p>	C
123	1154,78	1154,65	1156,65	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65—7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,27—7,45 (m, 7H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,05—5,15 (m, 1H), 4,70—4,80 (m, 1H), 4,50—4,65 (m, 8H), 3,95—4,10 (m, 2H), 3,85—3,95 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,55—3,70 (m, 9H), 2,80—2,90 (m, 5H), 2,60—2,70 (m, 2H), 2,45—2,55 (m, 4H), 2,10—2,20 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90—2,00 (m, 1H), 1,75—1,85 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,20—1,32 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).</p>	C
124	1242,89	1242,695	1244,7	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,60—8,57 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87—7,62 (m, 5H), 7,48—7,32 (m, 5H), 5,05—4,99 (m, 1H), 4,72—4,68 (m, 1H), 4,65—4,45 (m, 6H), 4,32—4,20 (m, 2H), 4,15—3,95 (m, 2H), 3,90—3,85 (m, 6H), 3,80—3,52 (m, 17H), 3,15—3,05 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,70—2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27—2,20 (m, 1H), 2,10—1,95 (m, 3H), 1,85—1,80 (m, 2H), 1,70—1,66 (m, 1H), 1,55—1,48 (m, 3H), 1,05 (s, 9H).</p>	C
125	951,48	951,51	953,52	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92—7,80 (m, 2H), 7,76—7,60 (m, 1H), 7,60—7,55 (m, 1H), 7,55—7,46 (m, 1H), 7,25—7,13 (m, 5H), 6,82—6,75 (m, 2H), 5,13—5,06 (m, 1H), 4,63—4,55 (m, 2H), 4,55—4,45 (m, 2H), 4,40—4,20 (m, 2H), 4,20—4,10 (m, 2H), 4,00—3,90 (m, 2H), 3,70—3,65 (m, 2H), 3,65—3,60 (m, 3H), 3,60—3,50 (m, 4H), 3,50—3,40 (m, 2H), 2,95—2,85 (m, 3H), 2,80—2,70 (m, 2H), 2,65—2,60 (m, 4H), 2,40—2,30 (m, 1H), 2,05—1,95 (m, 1H), 1,95—1,85 (m, 2H), 1,70—1,60 (m, 4H), 1,50—1,40 (m, 1H).</p>	D
126	967,47	967,51	969,51	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 11,8, 3,7 Гц, 2H), 7,77—7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12—7,03 (m, 3H), 6,99 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 13,3,</p>	D

127	946,5	946,53	948,53	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,80—7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69—7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50—7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43—7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07—7,05 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,31—5,04 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59—4,24 (m, 6H), 3,89—3,72 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,96—2,71 (m, 5H), 2,66—2,62 (m, 4H), 2,46—2,31 (m, 4H), 2,03—1,76 (m, 8H), 1,72—1,69 (m, 4H), 1,58—1,24 (m, 4H).</p>	C	A
128	812,33	812,44	814,44	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,7 (m, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,54—7,48 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 5,04 (m, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,4—4,22 (d, J = 16,9 Гц, 2H), 4,04 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,26 (d, J = 10,1 Гц, 6H), 2,90 (m, J = 17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,62—2,52 (m, 7H), 2,41—2,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 1,84 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,44—1,36 (m, 2H).</p>	C	A
129	956,41	956,46	958,46	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84—7,87 (m, 2H), 7,75—7,79 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,08—5,12 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,55—4,58 (m, 2H), 4,30—4,40 (m, 2H), 4,15—4,20 (m, 2H), 3,86—3,90 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80—3,84 (m, 2H), 3,58—3,68 (m, 8H), 3,26—3,30 (m, 2H), 3,08—3,18 (m, 1H), 2,82—2,92 (m, 4H), 2,65—2,80 (m, 2H), 2,10—2,22 (m, 3H), 1,68—1,82 (m, 3H).</p>	D	
130	926,39	926,45	928,45	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).</p>	D	

131	970,44	970,48	972,48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,68—7,71 (m, 2H), 7,58—7,62 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,05—5,12 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,50—4,52 (m, 2H), 4,16—4,30 (m, 4H), 3,78—3,88 (m, 7H), 3,55—3,65 (m, 8H), 3,00—3,15 (m, 2H), 2,80—2,92 (m, 4H), 2,65—2,80 (m, 4H), 2,08—2,15 (m, 1H), 1,90—2,00 (m, 1H), 1,75—1,82 (m, 2H), 1,25—1,30 (m, 2H).	D
132	1014,49	1014,51	1016,51	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,81 (m, 7H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 8H), 3,07 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).	D
133	1110,73	1110,61	1112,61	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80—7,92 (m, 2H), 7,61—7,73 (m, 3H), 7,31—7,42 (m, 5H), 4,95—5,00 (m, 1H), 4,52—4,69 (m, 6H), 4,43 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,89—3,99 (m, 4H), 3,81—3,95 (m, 4H), 3,58—3,75 (m, 5H), 3,03—3,13 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,17—2,23 (m, 1H), 1,92—2,21 (m, 3H), 1,78 (d, J = 12 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 8 Гц, 1H), 1,43—1,58 (m, 3H), 1,01 (s, 9H).	D
134	983,47	983,5	985,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,7, 3,7 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,26—7,16 (m, 2H), 7,16—7,08 (m, 2H), 7,04—6,95 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 8,0, 6,3 Гц, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 3,56—3,41 (m, 8H), 3,42 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 2,89 (ddd, J = 18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,66 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,60 (s, 0H), 1,96 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,37 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H).	D
135	953,45	953,49	955,49	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 3,6 Гц, 2H), 7,77—7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,40—7,32 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12—7,02 (m, 4H), 5,08 (dd, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,61—3,49 (m, 12H), 3,25 (t, J = 11,8 Гц, 2H), 2,90 (ddd, J = 17,2, 13,5, 5,4 Гц, 1H),	D

136	981,5	981,525	983,53	2,66 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,64—2,54 (m, 1H), 2,42—2,27 (m, 1H), 2,03—1,94 (m, 0H), 1,83 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,39 (s, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,78—7,71 (m, 1H), 7,59—7,56 (m, 1H), 7,46—7,42 (m, 1H), 7,38—7,33 (m, 1H), 7,26—7,22 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,01—6,96 (m, 1H), 6,91—6,81 (m, 2H), 5,07—5,00 (m, 1H), 4,57—4,51 (m, 3H), 4,36—4,31 (m, 2H), 4,26—4,20 (m, 2H), 4,17—4,10 (m, 2H), 4,05—3,93 (m, 2H), 3,75—3,71 (m, 1H), 3,69—3,61 (m, 3H), 3,56—3,52 (m, 2H), 3,49—3,36 (m, 2H), 3,33—3,30 (m, 2H), 2,95—2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,99—1,90 (m, 2H), 1,89—1,81 (m, 2H), 1,79—1,74 (m, 2H), 1,73—1,62 (m, 2H), 1,19—1,42 (m, 3H), 1,31—1,25 (m, 5H), 0,91—0,82 (m, 1H).	D	C	A
137	811,34	811,46	813,46	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,07 (d, 3H), 5,05 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,29 (s, 5H), 2,98 (S, 1H), 2,84 (S, 2H), 2,59 (d, 1H), 2,36 (dd, 10H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,67 (d, 2H).	B	C	A
138	1008,62	1008,6	1010,6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,91—7,72 (m, 5H), 7,73—7,65 (m, 2H) 7,61—7,53 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,12—5,08 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59—4,3 (m, 4H), 3,91—3,61 (m, 3H), 3,69—3,5 (m, 5H), 3,31 (s, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,89—2,55 (m, 8H), 2,49—2,14 (m, 10H), 2,05 (s, 1H), 2,04—1,91 (m, 3H) 1,9—1,72 (m, 2H).	B	C	A
139	773,24	773,39	775,39	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 7,73 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,02 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,90 (ddd, J = 17,9, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,65 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,41—2,33 (m, 1H), 2,02—1,94 (m, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,41 (d, J = 9,0 Гц, 0H), 1,24 (s, 1H).	C		
140	831,32	831,44	833,44	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, J =	D		

141	1011,59	1011,53	1013,53	<p>8,0, 3,7 Гц, 2H), 7,54 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 6,83 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 4,86 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 3,91 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,32 (q, J = 6,1 Гц, 2H), 3,26 (dd, J = 9,1, 6,2 Гц, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,69 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,46 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 1,81—1,73 (m, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,52 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 1,17 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,04 (s, 1H), —0,19 (s, 20H), —0,19 (d, J = 6,6 Гц, 1H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42—8,21 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94—7,88 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J = 38,0, 17,3, 7,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07—6,92 (m, 2H), 6,20 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,10 (dd, J = 9,8, 3,7 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (dt, J = 30,0, 7,6 Гц, 1H), 4,35—4,23 (m, 3H), 4,12 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,81—3,70 (m, 1H), 3,66 (d, J = 8,6 Гц, 5H), 3,54 (dd, J = 13,7, 8,9 Гц, 3H), 3,42 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,64 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 2,29—2,21 (m, 1H), 2,19 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 2,12 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 2,04—1,90 (m, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,40 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 0,95 (dd, J = 15,5, 6,7 Гц, 3H), 0,78 (dd, J = 16,6, 6,7 Гц, 3H), 0,61 (dd, J = 47,7, 6,7 Гц, 1H).</p>	D
142	787,27	787,4	789,41	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08—7,01 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,09 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,3 Гц, 3H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,85—1,77 (m, 1H), 1,70—1,62 (m, 2H), 1,41 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H), —0,10 (s, 7H).</p>	D
143	963,53	963,56	965,56	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04—7,94 (m, 3H), 7,77—7,67 (m, 3H), 7,56—7,47 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,15—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50—4,33 (m, 4H), 4,12—4,02 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61—3,41 (m, 5H), 2,98—2,84 (m, 3H), 2,82—2,70 (m, 2H), 2,69—2,60 (m, 3H), 2,59—2,56 (m, 1H), 2,48—2,32 (m, 3H), 2,30—2,13</p>	B

144	1069,67	1069,59	1071,59	(m, 3H), 2,09—1,79 (m, 7H), 1,68—1,61 (m, 2H), 1,54—1,29 (m, 7H). ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,80 (s, 1H), 7,92—7,89 (m, 2H), 7,78—7,77 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,53—7,50 (d, J=9Гц, 1H), 7,40—7,21 (m, 2H), 6,97—6,96 (m, 2H), 6,20—6,16 (m, 1H), 4,56—4,39 (m, 6H), 4,14—4,12 (m, 4H), 3,80—3,73 (m, 4H), 3,67—3,64 (m, 3H), 3,57—3,53 (m, 6H), 3,31—3,30 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,45—2,43 (m, 4H), 2,23—2,06 (m, 7H), 1,82—1,78 (m, 4H), 1,46—1,42 (m, 2H), 1,05—0,99 (m, 3H), 0,88—0,82 (m, 3H).	D
145	919,43	919,5	921,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (br, 1H), 8,82 (br, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,92—7,91 (m, 2H), 7,75—7,72 (m, 1H), 7,61—7,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,47—7,45 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,13—7,10 (d, J=11,6Гц, 2H), 7,03—7,01 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,08—5,06 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,34—4,27 (m, 2H), 4,10—4,06 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,56—3,47 (m, 9H), 3,44—3,39 (m, 6H), 3,28—2,27 (m, 2H), 2,93—2,87 (m, 1H), 2,67—2,66 (d, J=4,8Гц, 3H), 2,60—2,56 (m, 1H), 2,38—2,35 (m, 1H), 1,95—1,92 (m, 3H), 1,85—1,82 (m, 2H), 1,71—1,68 (m, 2H), 1,40—1,39 (m, 2H).	C
146	861,35	861,31	863,31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93—7,82 (m, 2H), 7,73—7,63 (m, 1H), 7,59—7,50 (m, 1H), 7,46—7,41 (m, 1H), 7,11—7,02 (m, 2H), 7,01—6,92 (m, 1H), 5,05—4,99 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,45—4,29 (m, 1H), 4,24—4,12 (m, 1H), 4,13—4,00 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59—3,49 (m, 1H), 2,95—2,82 (m, 2H), 2,79—2,66 (m, 3H), 2,60—2,59 (m, 1H), 2,58—2,29 (m, 2H), 2,08—1,96 (m, 3H), 1,89—1,72 (m, 2H), 1,46—1,38 (s, 2H).	D
147	875,38	875,33	877,33	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (br, 1H), 8,82 (br, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,92—7,91 (m, 2H), 7,75—7,72 (d, J=11,6Гц, 1H), 7,60—7,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,47—7,45 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,13—7,10 (m, 2H), 7,02—7,00 (m, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38—4,22 (m, 2H), 4,10—4,07 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,55—3,41 (m, 12H), 3,27—3,22 (m, 1H), 2,94—2,87 (m, 1H), 2,67—2,65 (m, 3H), 2,60—2,56 (m, 1H), 2,39—2,35 (m, 1H), 1,96—1,93 (m, 3H), 1,83—1,81 (m, 2H), 1,72—1,69 (m, 2H), 1,40—1,38 (m, 2H).	D
148	796,28	796,28	798,28	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (s,	B
					A

					1H), 5,05 (dd, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,66 (d, 7H), 2,91 (dt, 3H), 2,58 (d, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,19 (s, 5H), 2,01 (d, 1H), 1,81 (d, 3H), 1,16 (d, 2H).				
149	799,33	799,33	801,33		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67—7,66 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28—7,23 (m, 2H), 7,10—7,08 (m, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,49—4,42 (m, 3H), 3,88—3,84 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,84—2,78 (m, 3H), 2,60—2,50 (m, 2H), 2,49—2,47 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02—2,00 (m, 1H), 1,75—1,68 (m, 5H), 1,16 (s, 6H), 1,03—1,00 (m, 2H).				D
150	724,22	724,26	726,26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,89—7,87 (m, 1H), 7,81—7,79 (m, 1H), 7,69—7,67 (m, 1H), 7,52—7,50 (m, 1H), 7,34—7,26 (m, 2H), 6,63—6,61 (m, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,50—4,47 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 2,92—2,83 (m, 3H), 2,66—2,53 (m, 2H), 2,49 (s, 7H), 2,18 (m, 1H), 2,03—2,00 (m, 1H), 1,85—1,74 (m, 2H), 1,06—1,05 (m, 2H).				D
151	797,31	797,31	799,31		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,77—7,72 (m, 1H), 7,51—7,42 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,08—7,00 (m, 2H), 5,10—5,02 (m, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,49—4,42 (m, 2H), 4,35—4,31 (m, 1H), 4,24—4,16 (m, 1H), 3,67 (s, 4H), 2,96—2,81 (m, 4H), 2,66 (s, 6H), 2,43—2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,01—1,92 (m, 1H), 1,83—1,77 (m, 4H), 1,27 (s, 1H), 1,12—0,98 (m, 2H).				B A
152	796,28	796,28	798,28		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80—7,60 (m, 2H), 7,50—7,40 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,10—7,00 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 5,00—4,85 (m, 2H), 4,60—4,40 (m, 2H), 3,75—3,60 (m, 3H), 3,50—3,35 (m, 4H), 2,95—2,80 (m, 3H), 2,70—2,55 (m, 2H), 2,50—2,40 (m, 4H), 2,30—2,20 (m, 4H), 2,10—1,90 (m, 1H), 1,90—1,70 (m, 3H), 1,30—1,20 (m, 1H), 1,10—1,00 (m, 2H).				B C
153	810,27	810,26	812,26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75—7,67 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,64 (s, 5H), 3,47 (s, 4H), 2,99—2,91 (m, 4H), 2,58 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,51 (s, 2H), 0,99 (s, 1H).				A C

154	797,27	797,27	799,27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (br, 1H), 8,72 (br, 1H), 8,04—8,02 (m, 2H), 7,87—7,81 (m, 2H), 7,45—7,35 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 5,13—5,09 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70—4,69 (m, 1H), 3,66—3,60 (m, 4H), 3,55—3,50 (m, 1H), 3,41—3,38 (m, 1H), 3,13—3,11 (m, 1H), 2,89—2,86 (m, 1H), 2,72—2,67 (m, 2H), 2,62—2,58 (m, 2H), 2,49—2,43 (m, 1H), 2,36—2,29 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,07—1,96 (m, 4H), 1,67—1,62 (m, 3H).	B	C	C
155	809,33	809,32	811,32	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 9,05—8,96 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94—7,88 (m, 1H), 7,84—7,70 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,52—7,43 (m, 2H), 7,40—7,30 (m, 1H), 5,15—5,03 (m, 1H), 4,53—4,42 (m, 2H), 4,27—4,12 (m, 2H), 3,71—3,50 (m, 5H), 3,40—3,36 (m, 2H), 3,24—3,01 (m, 4H), 3,00—3,82 (m, 3H), 3,82—2,68 (m, 2H), 2,65—2,47 (m, 4H), 2,43—2,28 (m, 3H), 2,20—2,10 (m, 1H), 2,08—1,98 (m, 1H), 1,84—1,72 (m, 2H), 1,22—1,05 (m, 2H).	D		D
156	859,39	859,34	861,34	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82—8,81 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77—7,75 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,41—7,34 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,57—4,46 (m, 2H), 4,28—4,18 (m, 2H), 3,59—3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,33—3,27 (m, 2H), 3,14—3,06 (m, 4H), 2,91—2,85 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 1H), 2,38—2,32 (m, 1H), 2,10—2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 7H), 1,17—1,10 (m, 2H).	D	C	D
157	826,35	826,33	828,33	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08—7,02 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,17—2,82 (m, 5H), 2,82—2,58 (m, 6H), 2,21 (s, 6H), 2,00 (s, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,31 (s, 3H).	B	B	A
158	812,33	812,31	814,31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J=13,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=12,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=12,1 Гц, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,37—4,25 (m, 2H), 4,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,82—3,55 (m, 8H), 2,90—2,75 (m, 3H), 2,58 (d, J=16,4 Гц, 3H), 2,44—2,34 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,09—1,88 (m, 4H), 1,64 (d, J=11,4 Гц, 1H).	B	C	A

159	1025,62	1025,39	1027,39	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,81 (s, 1H), 7,95 (q, J = 2,7 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,18 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,65—4,51 (m, 3H), 4,54—4,41 (m, 2H), 4,41—4,32 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 12,9, 6,5 Гц, 4H), 3,92—3,83 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,78—3,63 (m, 1H), 3,63 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 2,26—2,15 (m, 4H), 1,98—1,90 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,50 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 1,33 (d, J = 16,9 Гц, 5H), 1,03 (dd, J = 12,2, 6,6 Гц, 3H), 0,95—0,80 (m, 4H).	C	B
160	782,26	782,27	784,27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75—7,60 (m, 2H), 7,52—7,45 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,15—6,95 (m, 1H), 5,80—5,70 (m, 4H), 5,20—5,00 (m, 1H), 5,00—4,85 (m, 2H), 4,20—4,00 (m, 2H), 3,75—3,65 (m, 3H), 3,65—3,55 (m, 5H), 3,10—2,75 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,10—2,00 (m, 1H), 1,91—1,81 (m, 2H), 1,55—1,40 (m, 2H), 1,30—1,20 (m, 1H).	B	B
161	782,26	782,27	784,27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,09 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,78—3,62 (s, 8H), 3,01—2,82 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H).	C	B
162	810,31	810,3	812,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10—8,00 (m, 1H), 7,98—7,88 (m, 1H), 7,80—7,62 (m, 2H), 7,53—7,40 (m, 1H), 7,39—7,30 (m, 1H), 7,29—7,20 (m, 1H), 7,10—6,98 (m, 1H), 5,15—5,00 (m, 1H), 4,98—4,85 (m, 2H), 4,56—4,40 (m, 2H), 3,75—3,62 (m, 3H), 3,49—3,35 (m, 4H), 3,00—2,72 (m, 3H), 2,66—2,53 (m, 1H), 2,42—2,30 (m, 3H), 2,23—2,15 (m, 3H), 2,10—1,92 (m, 2H), 1,80—1,66 (m, 2H), 1,65—1,48 (m, 1H), 1,47—1,35 (m, 2H), 1,30—1,21 (m, 1H), 1,19—1,00 (m, 3H), 0,90—0,81 (m, 1H).	C	B
163	810,27	810,3	812,26	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 8H), 3,06 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,72 (s, 5H).	B	B

164	797,27	797,27	799,27	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (br, 1H), 8,81 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89—7,88 (m, 1H), 7,72—7,63 (m, 2H), 7,46—7,43 (d, J=9Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67—6,64 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,47—4,44 (m, 3H), 4,27—4,22 (m, 2H), 3,86—3,82 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49—3,45 (m, 2H), 2,92—2,77 (m, 3H), 2,60—2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07—1,99 (m, 1H), 1,71—1,67 (m, 3H), 1,50—1,48 (m, 2H), 1,09—1,05 (m, 2H).	D	C	B
165	808,29	808,28	810,28	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65—7,63 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,2Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76—6,72 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,11—5,02 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,65—4,62 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,95—2,73 (m, 4H), 2,21 (s, 4H), 2,03—1,97 (m, 3H), 1,71—1,68 (m, 2H), 1,52—1,50 (m, 1H), 1,33—1,31 (m, 8H), 1,13—1,01 (m, 2H).	B	B	B
166	825,32	825,31	827,31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87—7,86 (m, 1H), 7,78—7,72 (m, 2H), 7,49—7,43 (m, 2H), 7,37—7,35 (m, 1H), 7,09—7,07 (m, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48—4,45 (m, 3H), 4,22—4,19 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,61—3,48 (m, 2H), 3,34—3,27 (m, 2H), 3,16—3,13 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,94—2,88 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,66—2,61 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,03—2,01 (m, 1H), 1,78—1,75 (m, 2H), 1,21—1,31 (m, 2H).	D	C	C
167	926,47	926,36	928,36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31—7,33 (m, 8H), 7,3—6,98 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,9—4,19 (m, 6H), 3,99—3,48 (m, 7H), 3,05—2,78 (m, 5H), 2,72—2,59 (m, 4H), 2,42—2,19 (m, 5H), 2,09—1,59 (m, 5H), 1,50—1,02 (m, 3H).	D	C	B
168	905,4	905,34	907,34	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,89 (m, 2H), 7,77—7,70 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1Гц, 1H), 7,15—7,08 (m, 2H), 7,06—6,99 (m, 1H), 5,13—5,01 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,40—4,31 (m, 1H), 4,25—4,15 (m, 1H), 4,08—4,01 (m, 4H), 3,67 (s, 4H), 3,58—3,45 (m, 15H), 3,28—3,25 (m, 1H), 2,96—2,82 (m, 1H), 2,71—2,63 (m, 4H), 2,41—2,27 (m, 1H), 2,04—1,89 (m, 3H), 1,87—1,78 (m, 2H), 1,44—1,31 (m, 2H).	D	B	B
169	810,31	810,3	812,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72—7,66 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,0Гц, 1H), 7,32—7,24 (m,	A	B	B

					2H), 7,05 (s, 1H), 5,08 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,52 (d, J=12,6 Гц, 2H), 4,07 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03—2,98 (m, 2H), 2,83—2,72 (m, 5H), 2,60(m,2H) 2,20—2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 1H), 1,76—1,71 (m, 4H), 1,53—1,41 (m, 4H).				
170	797,27	797,26	799,26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73—7,62 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33—7,24 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,10—5,02 (m, 1H), 4,95—4,83 (m, 2H), 4,15—4,02 (m, 2H), 3,78—3,66 (m, 7H), 2,95—2,81 (m, 2H), 2,63—2,51 (m, 2H), 2,19—2,23 (m, 3H), 2,03—1,98 (m, 2H), 1,90—1,80 (m, 4H), 1,50—1,36 (m, 5H), 1,31—1,24 (m, 1H).		C	B	
171	722,16	722,2	724,2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65—7,63 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,2Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76—6,72 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,11—5,02 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,65—4,62 (m, 2H), 4,11(s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,95—2,73 (m, 4H), 2,21 (s, 4H), 2,03—1,97 (m, 3H), 1,71—1,68 (m, 2H), 1,52—1,50 (m, 1H), 1,33—1,31 (m, 8H), 1,13—1,01 (m, 2H).		C	B	
172	798,25	798,26	800,26		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,85—7,69 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,22—6,69 (m, 2H), 5,11—5,10 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,33—3,76 (m, 10H), 3,62—3,52 (m, 7H), 2,99—2,79 (m, 1H), 2,77—2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,29 (s, 2H).			D	
173	736,18	736,21	738,21		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,13(s,1H),9,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 7,72 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67—7,57 (m, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,12 (m,1H), 4,88 (s, 2H),3,72(s,1H),3,67 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,92(m,2H),2,75 (m, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,04 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 1,89—1,65 (s, 3H), 1,49—1,21 (d, J = 11,1 Гц, 3H).		C	D	
174	807,31	807,3	809,3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,28—8,19 (m, 1H), 8,19—8,07 (m, 3H), 7,96—7,85 (m, 1H), 7,82—7,74 (m, 1H), 7,60—7,40 (m, 3H), 7,40—7,25 (m, 2H), 5,17—5,02 (m, 1H), 4,58—4,38 (m, 2H), 4,28—4,12 (m, 2H), 3,71—3,68 (m, 2H), 3,68—3,56 (m, 2H), 3,41—3,27 (m, 2H), 3,23—3,05 (m, 4H), 3,02—2,81 (m, 3H), 2,72—2,66 (m, 2H), 2,65—2,56 (m, 1H), 2,56—2,51 (m, 3H), 2,22—2,09 (m, 1H),		B		

175	782,3				2,08—1,98 (m, 1H), 1,84—1,73 (m, 2H), 1,19—1,10 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90—7,85 (m, 1H), 7,79—7,72 (m, 1H), 7,52—7,46 (m, 2H), 7,08—7,00 (m, 3H), 5,12—4,99 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,59—4,43 (m, 2H), 4,41—4,23 (m, 1H), 4,21—4,11 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59—3,31 (m, 3H), 2,98—2,79 (m, 4H), 2,68—2,56 (m, 2H), 2,39—2,31 (m, 2H), 2,22—2,12 (m, 5H), 2,01—1,96 (m, 2H), 1,96—1,79 (m, 4H), 1,13—0,98 (m, 2H).	B	A
176	779,25				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93—7,86 (m, 3H), 7,74—7,69 (m, 1H), 7,49—7,41 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,21—5,10 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,51—4,39 (m, 2H), 3,71—3,59 (m, 8H), 2,96—2,79 (m, 3H), 2,62—2,52 (m, 1H), 2,32—2,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,11—2,01 (m, 1H), 1,79—1,71 (m, 2H), 1,11—0,99 (m, 2H).	C	D
177	783,24				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,33 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,98 (d, J = 12,8 Гц, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,87 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 2,81 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08—2,01 (m, 2H), 1,84 (s, 4H), 1,33 (s, 3H).	C	D
178	769,21				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 18,3, 8,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 13,1, 5,5 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,30 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,84 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,20 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,88 (dd, J = 17,6, 12,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,42 (d, J = 11,2 Гц, 2H).	C	B
179	730,13				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,74—7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,1, 5,4 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,44 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,37—4,07 (m, 3H), 3,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 2,91 (dt, J = 41,1, 11,4 Гц, 3H), 2,73—2,53 (m, 2H), 2,14	B	D

180	827,29				(s, 3H), 2,05 (d, J = 10,9 Гц, 1H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10—7,95 (m, 2H), 7,90—7,80 (m, 1H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,50—7,40 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,20—7,10 (m, 1H), 7,15—7,00 (m, 1H), 5,15—5,00 (m, 1H), 4,95—4,85 (m, 2H), 4,25—4,15 (m, 1H), 3,75—3,65 (m, 5H), 3,60—3,50 (m, 9H), 3,50—3,40 (m, 1H), 3,20—3,10 (m, 2H), 3,00—2,85 (m, 1H), 2,65—2,60 (m, 1H), 2,25—2,20 (m, 3H), 2,05—1,95 (m, 3H), 1,90—1,80 (m, 2H), 1,65—1,55 (m, 2H).			D
181	722,16				¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,04 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69—7,57 (m, 2H), 7,50 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,02 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,86 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,56 (s, 1H).			D
182	797,27				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48—7,39 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,50 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 4,06—4,00 (m, 1H), 3,89 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,84 (m, 5H), 2,64—2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,80 (d, J = 17,9 Гц, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,36 (s, 2H).		C	D
183	769,21				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18—7,95 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,21 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,82 (q, J = 7,4, 5,2 Гц, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,29—3,05 (m, 3H), 2,95—2,79 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,04—1,80 (m, 3H), 1,63—1,39 (m, 2H).		C	B
184	722,16				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70—7,67 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,11—5,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55—3,51 (m, 2H), 3,13—3,11 (m, 2H), 2,89—2,88 (m, 2H), 2,67—2,61 (m, 2H), 2,18 (s, 4H), 2,04—2,00 (m, 3H), 1,85—1,80 (m, 2H).		B	B
185	736,18				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H),			

									7,88—7,75 (m, 4H), 7,66—7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,17—5,12 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,68—3,65 (m, 5H), 2,90—2,89 (m, 1H), 2,63—2,58 (m, 5H), 2,21 (s, 5H), 2,18—2,17 (m, 1H), 1,81—1,78 (m, 2H), 1,62—1,60 (m, 2H).
186	794,31							¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,83—7,82 (m, 1H), 7,77—7,75 (m, 1H), 7,66—7,63 (m, 1H), 7,48—7,45 (m, 2H), 7,36—7,34 (m, 1H), 5,11—5,06 (m, 1H), 4,49—4,46 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,64 (m, 5H), 3,33—3,15 (m, 4H), 3,12—2,89 (m, 6H), 2,86—2,77 (m, 3H), 2,73—2,55 (m, 4H), 2,53—2,50 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04—2,02 (m, 1H), 1,80—1,77 (m, 2H).	
187	812,28							¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,26 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,86 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,52 (s, 4H), 1,39 (s, 2H).	
188	793,28							¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78—7,74 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,23—7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,08—4,02 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,15—3,10 (m, 2H), 2,97—2,81 (m, 3H), 2,60—2,51 (m, 5H), 2,30—2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10—1,97 (m, 1H), 1,95—1,93 (m, 1H), 1,90—1,80 (m, 2H), 1,26—1,10 (m, 3H).	
189	766,21							¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,19 (s, 4H), 2,04 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,36 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,94 (t, J = 7,1 Гц, 1H).	
190	754,25							¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,35 (s, 5H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45	

						(d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (d, J = 5,8 Гц, 4H), 2,87 (q, J = 14,4, 11,2 Гц, 3H), 2,64—2,56 (m, 1H), 2,47 (d, J = 5,8 Гц, 5H), 2,18 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,05—1,98 (m, 1H), 1,87—1,71 (m, 3H), 1,05 (d, J = 12,0 Гц, 2H).			
191	811,3					¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 2H), 7,80—7,70 (m, 1H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,55—7,45 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,15—7,05 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15—4,00 (m, 2H), 3,75—3,65 (m, 3H), 3,65—3,60 (m, 4H), 3,05—2,85 (m, 3H), 2,70—2,60 (m, 4H), 2,60—2,55 (m, 1H), 2,45—2,34 (m, 4H), 2,25—2,15 (m, 2H), 2,10—2,00 (m, 1H), 2,00—1,80 (m, 3H), 1,30—1,10 (m, 2H).			
192	743,17					¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,79—7,72 (m, 2H), 7,45—7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 5,08—5,03 (m, 1H), 4,56—4,51 (m, 2H), 4,43—4,35 (m, 1H), 4,26—4,18 (m, 2H), 4,15—4,14 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,01—2,89 (m, 2H), 2,86—2,82 (m, 1H), 2,65—2,53 (m, 3H), 2,01—1,93 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,52—1,50 (m, 2H).			D
193	879,42	879,35				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,12—7,10 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,60—5,15 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,53—4,46 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,98—2,87 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,60 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 2,5 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,05—1,85 (m, 4H), 1,79—1,71 (m, 5H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,03 (s, 2H).			
194	789,1754 793	743,22	745,22			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64—7,62 (m, 2H), 7,41—7,39 (m, 1H), 7,11—6,98 (m, 3H), 5,06 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,73—4,65 (m, 3H), 4,35—4,29 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,20—3,09 (m, 2H), 2,92—2,76 (m, 2H), 2,63—2,53 (m, 3H), 2,41—2,37 (m, 5H), 2,33—2,15 (m, 4H).			B B D
195	823,31	823,29	825,29			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,89—8,68 (m, 1H), 8,16—7,91 (m, 3H), 7,91—7,71 (m, 1H), 7,69—7,57 (m, 1H), 7,55—7,41 (m, 1H), 7,34—7,26 (m, 1H), 7,24—7,17 (m, 1H), 7,17—7,01 (m, 1H),			A C B

196	825,28	825,27	827,27	5,11—4,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,12—3,98 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57—3,43 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,02—2,81 (s, 4H), 2,72—2,63 (m, 3H), 2,58—2,52 (m, 3H), 2,42—2,34 (m, 2H), 2,08—1,99 (m, 1H), 1,90—1,59 (m, 4H), 1,30—1,03 (m, 3H).	B	B	B		
197	810,31	810,3	812,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,80 (m, 2H), 7,80—7,65 (m, 2H), 7,60—7,40 (m, 1H), 7,40—7,25 (m, 1H), 7,25—7,15 (m, 1H), 7,15—7,00 (s, 1H), 5,20—5,00 (m, 1H), 4,65—4,55 (m, 2H), 4,55—4,35 (m, 2H), 4,20—4,00 (m, 2H), 3,85—3,70 (m, 2H), 3,70—3,65 (m, 3H), 3,55—3,50 (m, 2H), 3,00—2,80 (m, 3H), 2,70—2,60 (m, 3H), 2,60—2,50 (m, 1H), 2,10—1,85 (m, 2H), 1,80—1,65 (m, 2H), 1,35—1,20 (m, 3H), 1,20—1,00 (m, 2H).	810,3	812,3	C	B	C
198	825,32	825,31	827,31	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 19,6 Гц, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,47—3,38 (m, 4H), 3,21—3,03 (m, 2H), 2,92—2,80 (m, 3H), 2,68—2,52 (m, 3H), 2,46 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 2,18 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,09—1,99 (m, 1H), 1,78 (t, J = 15,1 Гц, 3H), 1,03 (q, J = 7,2, 6,8 Гц, 5H).	825,31	827,31	D	B	C
199	822,32	822,3	824,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79—7,66 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,11—4,98 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,80—2,78 (m, 4H), 2,20 (s, 4H), 2,07—1,83 (m, 2H), 1,66 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,23 (s, 4H), 1,19—0,85 (m, 3H), 0,80 (s, 1H).	822,3	824,3	A	B	B
200	839,35	839,32	842,32	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,85 (m, 2H), 7,82—7,71 (m, 1H), 7,71—60 (m, 1H), 7,55—	839,32	842,32	D	B	B

201	825,28	825,27	827,27	7,39 (m, 1H), 7,39—7,28 (m, 1H), 7,28—7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,1—5,01 (m, 1H), 4,79—4,47 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,45—3,37 (m, 4H), 3,29—3,28 (m, 1H), 2,98—2,80 (m, 1H), 2,80—2,66 (m, 2H), 2,62—2,54 (m, 8H), 2,09—1,97 (m, 1H), 1,88—1,71 (m, 3H), 1,21—1,01 (m, 2H), 0,87 (s, 6H).	B	A	D
202	810,31	810,3	812,3	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,90—7,70 (m, 1H); 7,70—7,60 (m, 1H), 7,55—7,40 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,25—7,05 (m, 2H), 5,20—5,00 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10—4,00 (m, 2H), 4,00—3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,60—3,40 (m, 2H), 3,30—3,20 (m, 2H), 3,00—2,80 (m, 3H), 2,80—2,60 (m, 5H), 2,10—1,90 (m, 2H), 1,80—1,40 (m, 2H), 1,30—1,00 (m, 2H).	D	C	C
203	839,35	839,32		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,82 (m, 2H), 7,85—7,71 (m, 1H), 7,71—7,62 (m, 1H), 7,53—7,41 (m, 1H), 7,33—7,28 (m, 1H), 7,28—7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,11—5,00 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,19—4,01 (m, 2H), 3,71—3,50 (m, 9H), 2,99—2,80 (m, 3H), 2,70—2,61 (m, 4H), 2,03—1,77 (m, 5H), 1,34—1,18 (s, 3H), 0,85 (s, 7H).	D	A	A
204	823,31	823,29		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,11—7,99 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80—7,69 (m, 1H), 7,69—7,52 (m, 1H), 7,52—7,44 (m, 1H), 7,15—7,03 (m, 1H), 7,03—6,71 (m, 2H), 5,09—4,98 (m, 1H), 4,65—4,49 (m, 3H), 4,49—4,46 (m, 1H), 3,71—3,61 (m, 6H), 2,99—2,82 (m, 3H), 2,82—2,73 (m, 3H), 2,69—2,61 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,13—1,85 (m, 3H), 1,85—1,64 (m, 3H), 1,64—1,51 (m, 1H), 1,09—0,88 (m, 2H).	B	C	A
205	804,31	804,3		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20—8,00 (m, 4H), 7,90—7,80 (m, 1H), 7,80—7,60 (m, 1H),	D		D

206	766,26	766,27			7,60—7,50 (m, 1H), 7,45—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 5,20—5,00 (m, 1H), 4,65—4,50 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s, 4H), 3,00—2,70 (m, 4H), 2,65—2,55 (m, 2H), 2,30—2,10 (m, 3H), 2,10—1,90 (m, 2H), 1,90—1,70 (m, 3H), 1,30—1,20 (m, 1H), 1,15—1,00 (m, 2H).	D			C
207	925,2928 638	811,29			1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03—8,02 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,01—5,08 (m, 1H), 4,50—4,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (s, 4H), 2,95—2,82 (m, 3H), 2,73—2,62 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,27—2,21 (m, 2H), 2,04—2,02 (m, 1H), 1,88—1,84 (m, 3H), 1,07—1,03 (m, 2H).	B	A	A	A
208	842,1528 638	728,22			1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 9,27—9,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98—7,89 (m, 2H), 7,72—7,69 (m, 1H), 7,62—7,60 (m, 1H), 7,51—7,46 (m, 1H), 7,19—7,08 (m, 3H), 5,06—5,02 (m, 2H), 4,59 (m, 3H), 3,88—3,82 (m, 4H), 3,71—3,67 (m, 5H), 3,64—3,50 (m, 2H), 2,87—2,83 (m, 1H), 2,65—2,63 (m, 3H), 2,00—1,97 (m, 3H).	C	B		C
209	827,3	827,28	829,28		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,45 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84—7,72 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,79—3,93 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (d, J = 5,3 Гц, 4H), 2,88 (qd, J = 12,7, 11,4, 4,9 Гц, 3H), 2,67—2,52 (m, 5H), 2,27—2,10 (m, 2H), 2,09—1,96 (m, 1H), 1,78 (d, J = 13,6 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,05 (d, J = 13,1 Гц, 2H).	D	A	A	B
210	825,32	825,3	827,3		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 (q, J = 6,7	B			D

211	825,32	825,3	827,3	<p>Гц, 1H), 4,49 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52—3,35 (m, 5H), 2,91—2,81 (m, 3H), 2,71—2,58 (m, 3H), 2,57—2,54 (m, 1H), 2,47—2,43 (m, 3H), 2,19 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,09—1,98 (m, 1H), 1,80—1,70 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32—1,17 (m, 1H), 1,04—0,98 (m, 2H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,50—3,38 (m, 4H), 3,37—3,34 (m, 3H), 2,97—2,76 (m, 5H), 2,64—2,52 (m, 4H), 2,19 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,09—1,98 (m, 1H), 1,89—1,70 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,04 (d, J = 12,0 Гц, 2H).</p>	D
212	825,32	825,31	827,31	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57—4,41 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52—3,35 (m, 5H), 2,91—2,81 (m, 3H), 2,71—2,58 (m, 6H), 2,57—2,54 (m, 2H), 2,27—2,10 (m, 2H), 2,09—1,98 (m, 1H), 1,89—1,70 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,13—0,92 (m, 2H).</p>	B
213	825,32	825,31	827,31	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57—4,41 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52—3,35 (m, 5H), 2,91—2,81 (m, 3H), 2,71—2,58 (m, 5H), 2,57—2,54 (m, 3H), 2,27—2,10 (m, 2H), 2,09—1,98 (m, 1H), 1,89—1,70 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,13—0,92 (m, 2H).</p>	D
214	781,27	781,28	783,28	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06—8,04 (m, 2H), 7,68—7,64 (m, 2H), 7,79—7,75 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22—7,21 (m, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,50—4,47 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 2,89—2,86 (m, 6H), 2,60—2,51 (m, 6H), 2,20—2,18 (m, 2H), 2,19—2,17 (m, 1H), 1,87—1,77 (m, 3H),</p>	D

215	939,3128 638	825,3	827,3	1,07—1,05 (m, 2H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 9,13—8,89 (m, 2H), 8,11C (s, 1H), 7,98—7,97 (m, 2H), 7,76—7,75 (m, 1H), 7,68—7,66 (m, 1H), 7,48—7,43 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26—7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09—4,06 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,30—3,16 (m, 3H), 3,14—3,06 (m, 2H), 2,96—2,78 (m, 4H), 2,65—2,56 (m, 5H), 2,53 (m, 5H), 2,16—1,99 (m, 4H), 1,80—1,75 (m, 2H).	C	C	B
216	810,31	810,3	812,29	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82—7,65 (m, 2H), 7,53—7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 46,0, 8,9 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 4,21 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,63—2,83 (m, 3H), 3,12 (d, J = 34,1 Гц, 3H), 2,92 (d, J = 16,3 Гц, 3H), 2,60 (d, J = 16,8 Гц, 3H), 2,22 (s, 4H), 2,03 (s, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,16 (s, 2H).	C	C	B
217	810,31	810,29	812,29	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,78—7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,95 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,88 (dt, J = 26,2, 9,8 Гц, 3H), 2,63—2,51 (m, 5H), 2,22 (s, 5H), 2,02 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 1,90—1,70 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,05 (d, J = 12,4 Гц, 2H).	C	C	D
218	810,31	810,29	812,29	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (d, J = 23,8 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82—7,64 (m, 2H), 7,53—7,19 (m, 3H), 7,04 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,48 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 4,20 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,40 (d, J = 20,8 Гц, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,87 (d, J = 13,0 Гц, 3H), 2,56 (d, J = 13,0 Гц, 4H), 2,22 (s, 4H), 2,03 (s, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,11 (d, J = 44,7 Гц, 2H).	C	C	D
219	810,31	810,3	812,29	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74—7,63 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,14—4,88 (m, 2H), 4,48 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 3,32 (s, 1H),	C	C	C

220	797,27	797,3	799,3	2,87 (q, J = 13,6, 13,0 Гц, 3H), 2,61—2,51 (m, 4H), 2,21 (s, 5H), 2,06—1,95 (m, 1H), 1,76 (d, J = 13,4 Гц, 3H), 1,46 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,05 (d, J = 12,8 Гц, 2H).	D	B	A
221	926,2728 638	812,28	814,27	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97—7,93 (m, 2H), 7,78—7,69 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,10—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76—3,63 (m, 9H), 2,92—2,84 (m, 3H), 2,67—2,65 (m, 8H), 2,50—2,45 (m, 2H), 2,04—1,99 (m, 3H), 1,90—1,67 (m, 2H).	D	B	A
222	745,15	745,2	747,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,81—7,63 (m, 2H), 7,53—7,44 (m, 1H), 7,38—7,32 (m, 1H), 7,30—7,22 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,13—5,02 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,14—4,02 (m, 2H), 3,88—3,73 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,31—3,20 (m, 4H), 2,97—2,82 (m, 1H), 2,70—2,52 (m, 5H), 2,10—1,99 (m, 1H), 1,94—1,82 (m, 4H), 1,57—1,42 (m, 4H).	D	C	C
223	796,28	795,29	797,29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72—7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,31—5,30 (m, 1H), 5,06—5,04 (m, 1H), 4,97—4,95 (m, 2H), 4,62—4,60 (m, 2H), 4,50—4,47 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,44 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,90—2,88 (m, 3H), 2,61—2,55 (m, 3H), 2,20—2,18 (m, 2H), 2,04—2,02 (m, 1H), 1,90—1,76 (m, 3H), 1,08—0,96 (m, 2H).	D		D
224	790,28	790,28	792,28	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,78—7,56 (m, 3H), 7,36 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,29—7,18 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,33—4,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,02—2,83 (m, 1H), 2,74—2,69 (m, 3H), 2,57 (s, 4H), 2,18—2,16 (m, 2H), 2,07—1,98 (m, 1H), 1,74—1,70 (m, 3H), 1,25—1,23 (m, 1H), 0,97—0,94 (m, 2H).	D		D

225	804,31	804,3	806,3	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,89—7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J=4,2Гц, 1H), 7,54—7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22—7,21 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,10—5,06 (m, 1H), 4,47—4,43 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 2,88—2,83 (m, 3H), 2,60—2,51 (m, 4H), 2,20—2,18 (m, 2H), 2,09—2,07 (m, 1H), 1,87—1,77 (m, 3H), 1,07—1,05 (m, 2H).	D		D
226	745,15	745,2	747,2	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,93—7,83 (m, 2H), 7,81—7,75 (m, 2H), 7,56—7,43 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,10—5,06 (m, 1H), 4,52—4,19 (m, 6H), 3,98—3,83 (m, 2H), 3,64—3,56 (m, 4H), 3,03—2,81 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 5H), 2,02—1,96 (m, 1H).	B	C	C
227	898,2228 638	784,24	786,24	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01—7,89 (m, 2H), 7,78—7,63 (m, 2H), 7,54—7,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72—6,63 (m, 1H), 5,14—5,05 (m, 1H), 4,74—4,65 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,35—4,28 (m, 2H), 4,16—4,07 (m, 2H), 3,90—3,83 (m, 2H), 3,75—3,64 (m, 4H), 3,32—3,20 (m, 2H), 2,97—2,81 (m, 1H), 2,72—2,53 (m, 5H), 2,07—1,96 (m, 1H), 1,95—1,86 (m, 2H), 1,53—1,40 (m, 2H).	D	C	A
228	745,15	745,2	747,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93—7,96 (m, 2H), 7,75—7,79 (m, 2H), 7,18—7,49 (m, 4H), 5,11—5,14 (m, 1H), 4,49 (br, 3H), 4,28 (br, 3H), 3,85—3,87 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45—3,49 (m, 2H), 2,86—3,04 (m, 3H), 2,65—2,53 (m, 3H), 1,99—2,08 (m, 2H).	D	B	D
229	940,3028 638	826,3	828,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99—7,97 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,74—7,72 (m, 1H), 7,67—7,65 (m, 1H), 7,47—7,45 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25—7,23 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,68—3,64 (m, 7H), 3,39 (m, 8H), 2,92—2,83 (m, 1H), 2,66—2,65 (m, 3H), 2,56—5,49 (m, 10H), 2,02—1,99 (m, 1H).	B	B	B
230	840,34	840,31	842,31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,89 (m, 2H), 7,82—7,69 (m, 1H), 7,69—7,60 (m, 1H), 7,57—7,40 (m, 1H), 7,39—7,31 (m, 1H), 7,31—7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,12—4,98 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,65—3,61 (m, 4H), 3,52—3,35 (m, 5H), 2,93—2,80 (m, 1H), 2,70—2,61 (m, 3H), 2,63—2,51	A	C	B

231	804,1954 793	758,22	760,22	(m, 2H), 2,49—2,25 (m, 1H), 2,04—1,91 (m, 1H), 1,70—1,61 (m, 2H). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18—7,83 (m, 3H), 7,81—7,62 (m, 2H), 7,61—7,29 (m, 3H), 7,23—6,95 (m, 1H), 5,18—4,88 (m, 1H), 4,58—4,44 (m, 2H), 4,43—4,21 (m, 3H), 4,18—4,00 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24—3,12 (m, 3H), 2,98—2,76 (m, 2H), 2,76—2,56 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 2,44—2,31 (m, 3H), 2,29—2,20 (m, 1H), 2,15—1,88 (m, 1H).	C	D	
232	786,29	786,3	788,3	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,86 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05—7,98 (m, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,79—4,67 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,94 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,66—3,61 (m, 7H), 2,91—2,74 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,44—2,35 (m, 4H), 2,24—2,13 (m, 3H), 2,07—1,95 (m, 1H), 1,82—1,79 (m, 3H), 1,30—1,10 (m, 3H).	D	C	B
233	803,29	803,29	805,29	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14—7,95 (m, 4H), 7,78—7,75 (m, 1H), 7,66—7,63 (m, 1H), 7,52—7,49 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83—6,78 (m, 2H), 4,66—4,56 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,82—3,81 (m, 4H), 3,33—3,31 (m, 1H), 2,83—2,60 (m, 8H), 2,40—2,38 (m, 4H), 2,3—2,00 (m, 5H), 1,92—1,78 (m, 3H), 1,25—1,14 (m, 4H).	D	C	D
234	769,22	769,2	771,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00—8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,06—5,10 (m, 1H), 4,56 (s, 3H), 4,37—4,39 (m, 1H), 4,02 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,86—3,02 (m, 5H), 2,58—2,70 (m, 8H), 1,97—2,28 (m, 4H).	A	D	D
235	791,27	791,2	793,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12—7,92 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 23,5, 8,8 Гц, 2H), 7,38—7,19 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 4H), 2,90—2,86 (m, 3H), 2,68—2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,18—2,15 (m, 1H), 2,06—2,04 (m, 2H), 1,81—1,77 (m, 3H), 1,05—1,01 (m, 2H).	D	D	D
236	825,32	825,2	827,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,05 (s,	A	B	B

237	743,17	743,1	745,1	1H, 7,91—7,82 (m, 1H), 7,73—7,64(m, 2H), 7,52—7,40 (m, 1H), 7,39—7,29 (m, 1H), 7,29—7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,12—5,01 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,72—3,58 (m, 7H), 3,49—3,42 (m, 4H), 2,95—2,80 (m, 1H), 2,64—2,51 (m, 6H), 2,49—2,27 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,09—1,96 (m, 1H), 1,80—1,55 (m, 2H).	B	C	B
238	786,24	786,2	788,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99—7,82 (m, 2H), 7,82—7,63 (m, 2H), 7,62—7,28 (m 3H), 7,10 (s, 1H), 5,11—4,97 (m, 1H), 4,52—4,40 (m, 2H), 4,38—4,21 (m, 1H), 4,21—4,10 (m, 1H), 4,10—3,99 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,07—2,79 (m, 3H), 2,79—2,54 (m, 4H), 2,09—1,85 (m, 3H), 1,82—1,60 (m, 1H), 1,52—1,33 (m, 2H), 1,29—1,19 (m, 2H).	B	C	D
239	841,3054 793	795,2	797,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,14—7,92 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,52—4,48 (m, 2H), 3,64—3,61 (m, 5H), 3,43—3,26 (m, 5H), 2,88—2,82 (m, 3H), 2,59—2,53 (m, 4H), 2,50—2,47 (m, 4H), 2,17 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75—1,72 (m, 3H), 1,04—1,01 (m, 2H).	B	B	D
240	827,3	827,2	829,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77—7,74 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,07—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,77—3,61 (m, 9H), 3,65 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 2,66—2,65 (m, 6H), 2,56—2,55 (m, 2H), 2,31—2,29 (m, 1H), 1,94—1,92 (m, 1H), 1,61—1,54 (m, 4H).	B	B	B
241	826,31	826,2	828,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15—8,00 (m, 2H), 8,00—7,85 (m, 1H), 7,85—7,75 (m, 1H), 7,70—7,55 (m, 1H), 7,55—7,45 (m, 1H), 7,40—7,25 (m, 1H), 7,25—7,15 (m, 1H), 7,15—7,00	C	C	B

242	826,31	826,1	828,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,80—7,70 (m, 1H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,60—7,50 (m, 1H), 7,15—7,05 (m, 2H), 7,05—6,95 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,10—3,95 (m, 2H), 3,75—3,65 (m, 5H), 3,65—3,50 (m, 5H), 3,00—2,80 (m, 1H), 2,80—2,60 (m, 4H), 3,60—3,55 (m, 1H), 2,10—1,90 (m, 3H), 1,90—1,70 (m, 4H), 1,70—1,50 (m, 2H), 1,50—1,20 (m, 3H).				D
243	815,33	815,2	817,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,88 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24—7,91 (m, 3H), 7,91—7,66 (m, 2H), 7,58—7,43 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,59—6,41 (m, 2H), 4,75—4,63 (m, 1H), 4,63—4,56 (m, 2H), 3,90 (m, 6H), 3,66 (m, 7H), 2,87—2,76 (m, 3H), 2,69—2,65 (m, 3H), 2,45—2,28 (s, 4H), 2,27—1,91 (m, 5H), 1,87—1,69 (m, 3H), 1,29—1,00 (m, 2H).			A	A
244	772,22	772,1		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 8,98 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 5H), 2,51 (s, 4H), 2,35 (s, 5H), 2,18 (m, 1H).			A	D
245	812,28	812,19	814,19	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,26 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,86 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,52 (s, 4H), 1,39 (s, 2H).			B	A
246	783,24	783,3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 9,08—8,73 (m, 1H), 8,15—8,01 (m, 1H), 8,01—7,88 (m, 2H), 7,79—7,67 (m, 1H), 7,67—7,59 (m, 1H), 7,51—7,39 (m, 1H), 7,22—7,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70—6,55 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25—4,00 (m, 2H), 3,91—3,40 (m, 10H), 3,24—2,98 (m, 3H), 2,93—2,81 (m, 1H),			A	A

247	812,28	812,3			2,72—2,65 (m, 4H), 2,65—2,55 (m, 2H), 2,09—1,90 (m, 1H), 1,29—1,10 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,88 (m, 2H), 7,76—7,71 (m, 1H), 7,67—7,61 (m, 1H), 7,52—7,42 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71—6,62 (m, 1H), 5,10—5,01 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,52—4,42 (m, 3H), 4,29—4,17 (m, 2H), 3,89—3,81 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,49—3,47 (m, 2H), 2,91—2,80 (m, 3H), 2,71—2,65 (m, 4H), 2,61—2,55 (m, 2H), 1,75—1,65 (m, 3H), 1,55—1,46 (m, 2H), 1,11—1,02 (m, 1H).	B	A
248	823,31	823,2			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,13—7,88 (m, 3H), 7,83—7,72 (m, 1H), 7,68—7,58 (m, 1H), 7,53—7,43 (m, 1H), 7,21—7,06 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,73—4,38 (m, 5H), 4,25—4,00 (s, 5H), 3,83—3,63 (s, 5H), 3,02—2,60 (m, 8H), 2,35—2,18 (s, 2H), 2,15—1,92 (m, 1H), 1,85—1,43 (m, 3H), 1,14—0,87 (m, 2H).	D	
249	793,28	793,1	795,2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18—7,92 (m, 3H), 7,80 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,38—7,17 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,07—4,02 (m, 4H), 3,66—3,65 (m, 7H), 3,11—3,08 (m, 2H), 3,03—2,77 (m, 4H), 2,39 (s, 2H), 2,17 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,80—1,72 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,15—1,13 (m, 1H), 0,85—0,83 (m, 2H).	D	
250	825,32	825,2	827,1		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,09—5,03 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,44—4,31 (m, 2H), 4,07—4,02 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,96—2,85 (m, 3H), 2,67—2,65 (m, 5H), 2,39 (s, 4H), 2,19—2,16 (m, 2H), 2,03—2,01 (m, 1H), 1,85—1,76 (m, 3H), 1,29—1,17 (m, 5H).	B	A
251	827,3	827,1	829,1		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,37—7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,23—3,21 (m, 5H), 2,85—2,81 (m, 2H), 2,73—2,63 (m, 8H), 2,58		

252	812,28	812,2	814,2	(d, J = 17,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,52 (s, 4H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01—7,87 (m, 2H), 7,87—7,69 (m, 1H), 7,69—7,58 (m, 1H), 7,58—7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85—6,72 (m, 1H), 6,70—6,51 (m, 1H), 5,13—4,85 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,55—4,37 (m, 3H), 4,31—4,09 (m, 2H), 3,99—3,77 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53—3,40 (m, 2H), 2,98—2,71 (m, 3H), 2,71—2,52 (m, 4H), 2,13—1,87 (m, 1H), 1,77—1,58 (m, 3H), 1,58—1,35 (m, 2H), 1,31—1,25 (m, 2H), 1,18—0,90 (m, 2H).	B	A
253	811,3	811,3	813,3	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 2H), 7,80—7,70 (m, 1H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,55—7,45 (m, 1H), 7,40—7,30 (m, 1H), 7,30—7,20 (m, 1H), 7,15—7,05 (m, 1H), 5,10—5,00 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15—4,00 (m, 2H), 3,75—3,65 (m, 3H), 3,65—3,60 (m, 4H), 3,05—2,85 (m, 3H), 2,70—2,60 (m, 4H), 2,60—2,55 (m, 1H), 2,45—2,34 (m, 4H), 2,25—2,15 (m, 2H), 2,10—2,00 (m, 1H), 2,00—1,80 (m, 3H), 1,30—1,10 (m, 2H).	A	A
254	844,75	844,1	846,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,11 (s, 1H), 7,85—7,81 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34—7,25 (m, 3H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,23—4,86 (m, 5H), 4,10—4,06 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,27—2,97 (m, 7H), 2,64—2,52 (m, 5H), 2,21—2,20 (m, 2H), 2,05—2,04 (m, 1H), 1,82—1,72 (m, 3H), 1,30—1,12 (m, 2H).		D
255	784,23			1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96—7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,06—5,03 (m, 1H), 4,67—4,65 (m, 3H), 4,33—4,31 (m, 2H), 4,22—4,17 (m, 2H), 3,86—3,84 (m, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,34—3,30 (m, 2H), 2,92—2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,53—2,51 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,01—1,98 (m, 1H), 1,88—1,87 (m, 2H), 1,45—1,43 (m, 2H).	C	A
256	823,31	823,3		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04—7,80 (m, 3H), 7,74—7,64 (m, 1H), 7,58—7,35 (m, 2H), 7,11—6,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,48—4,30 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,60 (s, 4H), 2,87—2,66 (m, 5H), 2,66—2,53 (m, 4H), 2,32—2,09 (s, 3H), 2,01—1,95 (m, 2H), 1,68—1,58 (m, 2H), 1,56—1,37 (s, 1H), 1,04—0,87 (m, 2H).	B	A

257	824,34				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76—7,61 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,35—7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,58 (s, 5H), 2,90 (t, J = 11,8 Гц, 3H), 2,19 (s, 4H), 2,03—1,96 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 30,2, 14,9 Гц, 4H), 1,26 (d, J = 14,3 Гц, 3H), 0,87 (s, 7H).	A	B
258	837,34				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78—7,75 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,11—5,08 (m, 2H), 4,53—4,50 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,35—3,32 (m, 5H), 3,30—3,28 (m, 2H), 2,89—2,85 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,61—2,57 (m, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,03—1,96 (m, 2H), 1,90—1,82 (m, 3H), 1,09—1,02 (m, 2H).		D
259	837,34				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82—7,80 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 2H), 4,50—4,40 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,38—3,37 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 2,87—2,72 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,55—2,50 (m, 5H), 2,19 (s, 2H), 2,08—1,96 (m, 2H), 1,88—1,78 (m, 3H), 1,09—1,01 (m, 2H).	C	D
260	811,3	811,27	813,2		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,93 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,67 (m, 9H), 2,87 (t, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,32 (m, 2H).	A	B
261	839,35	839,33	841,34		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,82 (m, 2H), 7,85—7,71 (m, 1H), 7,71—7,62 (m, 1H), 7,53—7,41 (m, 1H), 7,33—7,28 (m, 1H), 7,28—7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,11—5,00 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,19—4,01 (m, 2H), 3,71—3,50 (m, 9H), 2,99—2,80 (m, 3H), 2,70—2,61 (m, 4H), 2,03—1,77 (m, 5H), 1,34—1,18 (s, 3H), 0,85 (s, 7H).		D
262	810,31				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90—7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,29—7,21 (m, 1H), 6,27—6,22 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 12,6	A	A

					Гц, 2H), 3,70—3,50 (m, 10H), 2,87 (m, 4H), 2,73(s, 4H), 2,39—2,36 (m, 5H), 2,18—2,16 (m, 2H), 2,02—2,00 (m, 1H), 1,91—1,82 (m, 3H), 1,33—1,06 (m, 3H).				
263	839,35	839,2	841,2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,75—7,63 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,05—4,03 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,03—2,82 (m, 3H), 2,67—2,64 (m, 3H), 2,63—2,53 (m, 2H), 2,46—2,34 (m, 4H), 2,26—2,10 (m, 2H), 2,08—1,78 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,23—1,08 (m, 3H).	B	B	B	
264	812,28	812,2	814,2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 3,6 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,74 (dd, J = 8,5, 4,5 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61—3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,11—3,09 (m, 2H), 2,94—2,80 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,63—2,52 (m, 2H), 2,00—1,96 (m, 3H), 1,85—1,83 (m, 2H), 1,64—1,63 (m, 2H), 1,43—1,41 (m, 2H).	A	A	A	
265	854,36	854,33	856,33		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,61 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28—7,21 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,04—5,01 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,08—4,06 (m, 2H), 3,68—3,66 (m, 6H), 3,32—3,31 (m, 5H), 2,92—2,86 (m, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,32—2,31 (m, 2H), 2,02—1,98 (m, 1H), 1,78—1,75 (m, 3H), 1,23—1,13 (m, 4H), 0,83 (s, 5H).	B	B	B	
266	839,35	839,47	841,47		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00—7,87 (m, 2H), 7,87—7,69 (m, 1H), 7,69—7,58 (m, 1H), 7,51—7,45 (m, 1H), 7,41—7,31 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,13—5,02 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,80—3,71 (m, 2H), 3,70—3,68 (m, 3H), 3,67—3,52 (m, 4H), 2,95—2,80 (m, 3H), 2,71—2,62 (m, 4H), 2,63—2,51 (m, 4H), 2,09—1,95 (m, 1H), 1,90—1,72 (m, 3H), 1,55—1,31 (m, 2H), 1,30—1,20 (m, 1H), 0,90 (s, 6H).	A	A	A	
267	855,35	855,2	857,2		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,45 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30—7,16 (m, 3H), 5,13—5,03 (m, 1H),				

					4,60 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,93—2,89 (m, 3H), 2,51—2,50 (m, 3H), 2,09—1,81 (m, 4H), 1,28—1,24 (m, 2H), 0,80 (s, 6H).					
268	869,38	869,35			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94—7,92 (m, 2H), 7,78—7,76 (m, 1H), 7,49—7,48 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,07—5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 3H), 3,97 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,63—2,59 (m, 6H), 2,96—2,82 (m, 1H), 2,70—2,60 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,93—1,57 (m, 4H), 1,43—1,32 (m, 2H), 0,98—0,82 (m, 7H).					
269	803,29	803,25	805,25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,87 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61—8,55 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96—7,94 (m, 2H), 7,75—7,73 (m, 1H), 7,48—7,45 (m, 1H), 7,19—7,10 (m, 4H), 4,76—4,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87—3,60 (m, 7H), 3,40 (s, 1H), 2,91—2,73 (m, 1H), 2,72—2,61 (m, 5H), 2,58—2,56 (m, 2H), 2,46—2,32 (m, 4H), 2,28—2,18 (m, 2H), 2,16—1,98 (m, 2H), 1,87—1,79 (m, 2H), 1,79—1,69 (m, 1H), 1,38—1,21 (m, 2H).					
270	825,37	825,20	827,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (d, $J = 16,8$ Гц, 3H), 4,19 (d, $J = 16,8$ Гц, 3H), 3,94 (d, $J = 11,4$ Гц, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,65 (d, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,53 (s, 1H), 2,42—2,29 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,32—1,21 (m, 2H), 0,87 (s, 6H).			A	A	
271	813,27	813,10	815,10		¹ H—ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99—7,85 (m, 2H), 7,78—7,62 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 35,6, 8,1$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 21,3$ Гц, 2H), 5,09 (dd, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,49 (t, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,00—2,82 (m, 2H), 2,62 (dd, $J = 29,8, 9,7$ Гц, 10H), 2,46 (s, 3H), 2,10—1,96 (m, 1H).			B	B	C
272	813,27	813,20	815,10		¹ H—ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 5,08 (dd, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 13,1$ Гц,			A	B	B

					1H), 4,23 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,48 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,03—2,82 (m, 2H), 2,75—2,63 (m, 4H), 2,56 (dd, J = 11,4, 6,7 Гц, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,10—1,98 (m, 1H).				
273	787,28	787,20	789,20		¹ HЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,86 (s, 1H), 8,87—8,83 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,24 (d, J = 32,0 Гц, 1H), 4,77—4,75 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,02—3,99 (m, 2H), 3,67—3,38 (m, 8H), 2,99—2,82 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,66 (s, 4H), 2,19—2,18 (m, 3H), 2,01—2,00 (m, 1H), 1,85—1,82 (m, 3H), 1,31—1,25 (m, 2H).	B	C	C	
274	813,31	813,20	815,20		¹ HЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,06—5,05 (m, 1H), 4,14—4,11 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,34—3,31 (m, 7H), 2,95—2,89 (m, 3H), 2,61—2,60 (m, 4H), 2,03—2,01 (m, 1H), 1,92—1,75 (m, 3H), 1,32—1,25 (m, 3H), 0,80 (s, 6H).	D		D	
275	803,29	803,20	805,20		¹ HЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,83 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,33—7,28 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88—6,81 (m, 2H), 4,75—4,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68—3,64 (m, 7H), 3,32—3,20 (m, 2H), 2,80—2,72 (m, 7H), 2,65—2,57 (m, 4H), 2,18—2,02 (m, 4H), 1,76—1,72 (m, 4H), 1,38—1,15 (m, 2H).	B	C	A	
276	785,30	785,20	787,20		¹ HЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) 10,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (t, J = 4,0 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 3H), 7,48 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,82—4,67 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,84—2,71 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,14 (d, J = 23,7 Гц, 3H), 2,07—1,91 (m, 2H), 1,81 (d, J = 11,5 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,18 (d, J = 13,5 Гц, 2H).	A	C	D	
277	803,29	803,20	805,10		¹ H—ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,1, 3,5 Гц, 1H), 8,07—7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,22—7,01 (m, 4H), 4,75—4,68 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68—3,64 (m, 9H), 2,79—2,71 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,7 Гц, 6H), 2,40 (s,	A	C	B	

278	787,28	787,20	789,10	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ ppm) δ 10,84 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,05—7,93 (m, 3H), 7,84—7,72 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,81—4,76 (m, 1H), 4,58—4,48 (m, 4H), 3,67—3,62 (m, 6H), 3,06—3,02 (t, J = 12,5 Гц, 2H), 2,98—2,74 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,39 (s, 4H), 2,27—2,16 (m, 3H), 2,01—1,82 (m, 4H), 1,23 (s, 1H), 1,14—1,07 (m, 2H).</p>	A	C	C
279	854,37	854,20	856,20	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,03—5,01 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 4H), 3,41 (s, 4H), 2,95—2,93 (m, 1H), 2,67—2,55 (m, 13H), 2,34—2,32 (m, 2H), 2,02—1,98 (m, 1H), 1,03 (s, 6H).</p>	B	B	B
280	854,37	854,20	856,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,0, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (d, 4H), 3,34 (m, 5H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (m, 7H), 2,57 (m, 5H), 2,51 (s, 2H), 2,02 (t, 1H), 1,02 (s, 6H).</p>	B	B	B
281	787,28	787,20	789,10	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80—4,77 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51—4,47 (m, 2H), 3,68—3,67 (m, 7H), 3,33—3,32 (m, 1H), 3,04—3,00 (m, 1H), 2,96—2,75 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,51—2,49 (m, 4H), 2,19—2,13 (m, 4H), 2,00—1,81 (m, 4H), 1,23—1,17 (m, 2H).</p>	B	C	A
282	791,27	791,20	793,10	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04—8,00 (m, 3H), 7,69—7,66 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,10—5,08 (m, 1H), 4,29—4,27 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (s, 9H), 2,88—2,84 (m, 1H), 2,66—2,61 (m, 4H), 2,16 (s, 2H), 2,03—2,01 (m, 1H), 1,66—1,63 (m, 3H), 0,92—0,89 (m, 2H).</p>			D
283	824,34	824,20	826,10	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J =</p>			D

284	831,35	831,20	833,20	9,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80—4,77 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51—4,47 (m, 2H), 3,68—3,67 (m, 7H), 3,33—3,32 (m, 1H), 3,04—3,00 (m, 1H), 2,96—2,75 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,51—2,49 (m, 4H), 2,19—2,13 (m, 4H), 2,00—1,81 (m, 4H), 1,23—1,17 (m, 2H)	C	B
285	834,34	834,20	836,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80—4,77 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51—4,47 (m, 2H), 3,68—3,67 (m, 7H), 3,33—3,32 (m, 1H), 3,04—3,00 (m, 1H), 2,96—2,75 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,51—2,49 (m, 4H), 2,19—2,13 (m, 4H), 2,00—1,81 (m, 4H), 1,23—1,17 (m, 2H)	C	B
286	774,28	774,20	776,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10—8,03 (m, 2H), 7,65—7,60 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22—7,20 (m, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,11—4,08 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 2,93—2,84 (m, 3H), 2,60 (s, 5H), 2,55 (s, 4H), 2,08—2,07 (m, 1H), 1,81—1,78 (m, 3H), 1,25—1,23 (m, 2H), 0,85 (s, 6H)	C	C
287	841,37			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80—7,79 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,23—7,20 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,08—5,03 (m, 1H), 4,59—4,55 (m, 1H), 4,13—4,09 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,34—3,31 (m, 3H), 2,93—2,85 (m, 3H), 2,61—2,60 (m, 9H), 2,25—2,21 (m, 2H), 2,04—1,77 (m, 6H), 1,32—1,25 (m, 2H), 0,80 (s, 6H)		D
288	831,35	831,20	833,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80—4,77 (m, 1H),	B	C

289	810,31	810,20	812,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) 11,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98—7,87 (m, 2H), 7,85—7,71 (m, 4H), 7,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (dd, J=12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,51 (d, J=32,8 Гц, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (d, J=10,9 Гц, 2H), 2,82 (t, J=12,9 Гц, 3H), 2,65 (d, J=4,6 Гц, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,05—1,89 (m, 3H), 1,75 (s, 7H), 1,22 (s, 1H), 1,01 (d, J=12,5 Гц, 2H).	A	B
290	773,20	773,10	775,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,13 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,76—7,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,13 (d, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,31—4,20 (m, 3H), 3,98 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,58 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 3,02 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 2,96—2,85 (m, 2H), 2,65 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,61—2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 6H).	B	C
291	831,35	831,20	833,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,8, 3,6 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 4,74 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 4H), 3,39 (s, 4H), 2,64 (d, J = 4,6 Гц, 8H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,37 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,22 (s, 1H), 0,90 (s, 6H).	A	B
292	826,31	826,10	828,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,97 (d, J=2,8 Гц, 2H), 7,76—7,66 (m, 2H), 7,54—7,52 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,36—7,32 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,12—5,08 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,34—4,32 (m, 2H), 4,12—4,08 (m, 2H), 3,75—3,73 (m, 2H), 3,56—3,53 (m, 2H), 3,33—3,30 (m, 2H), 3,12—3,08 (m, 2H), 2,92—2,85 (m, 1H), 2,68—2,55 (m, 6H), 1,96—1,80 (m, 4H), 1,65—1,60 (m, 2H), 1,42—1,40 (m, 2H), 1,22—1,20 (m, 3H).	B	A
293	840,34	840,30	842,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70—7,66 (m, 3H), 7,36—7,32 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,09—5,08 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,12—4,09 (m, 2H), 3,76—3,74 (m,	B	B

					2H), 3,57—3,53 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,13—3,10 (m, 2H), 2,91—2,85 (m, 1H), 2,68—2,52 (m, 5H), 1,99—1,86 (m, 5H), 1,70—1,51 (m, 8H), 1,45—1,40 (m, 2H).				
294	759,17	759,10	761,10		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): 11,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 11,1, 3,8 Гц, 2H), 7,83—7,72 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> = 13,0, 5,3 Гц, 1H), 4,50 (s, 3H), 4,29 (p, <i>J</i> = 5,5 Гц, 5H), 4,01—3,94 (m, 1H), 3,90—3,82 (m, 1H), 3,62—3,52 (m, 1H), 3,01 (t, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,97—2,83 (m, 2H), 2,65 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 4H), 2,61—2,51 (m, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).	C	C	C	
295	817,32	817,20	819,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ10,83 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55—8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97—7,96 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 2H), 7,72—7,50 (m, 2H), 7,15—7,09 (m, 4H), 4,80—4,71 (m, 1H) 4,57 (s, 2H), 4,32—4,30 (m, 2H), 3,64—3,60 (m, 4H), 3,05—2,55 (m, 7H), 2,49—2,39 (m, 5H), 2,22—1,95 (m, 4H), 1,82—1,65 (m, 3H), 1,25—1,21 (m, 6H).	B	A	A	
296	831,35	831,20	833,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ10,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60—8,55 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,16—7,14 (d, <i>J</i> =4,2 Гц, 4H), 7,03 (s, 1H), 4,72—4,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,65 (s, 5H), 3,34—3,31 (m, 4H), 2,67—2,54 (m, 4H), 2,49—2,40 (m, 3H), 2,22—1,95 (m, 5H), 1,88—1,70 (m, 3H), 1,58—1,55 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,28—1,10 (m, 3H).	A	A	A	
297	835,32	834,30	835,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,94—7,97 (m, 3H), 7,66—7,70 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,1 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,03—5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> =12,2 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (s, 4H), 2,94—2,95 (m, 3H), 2,61—2,64 (m, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,97—1,99 (m, 1H), 1,79—1,80 (m, 3H), 1,12—1,16 (m, 3H).	C	A	A	
298	837,34	836,32	837,32		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,98—8,03 (m, 3H), 7,77 (t, 1H), 7,63—7,65 (m, 1H), 7,51—7,54 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,63—6,66 (m, 1H), 5,07—5,09 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,49—4,45 (m, 2H), 4,32—4,34 (m, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,31—3,33 (m, 4H), 2,70—2,81 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,51—2,54 (m, 2H), 2,24—2,26 (m, 2H), 2,03—2,05 (m, 1H), 1,71—1,73 (m, 2H), 1,51—1,60 (m, 1H), 1,25—	B	A	A	

299	867,41	867,30	869,30	1,30(m, 3H), 1,03—1,11(m, 2H). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): 11,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—7,94 (m, 2H), 7,70—7,63 (m, 3H), 7,30—7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,09—5,03 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,14—4,10 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,07—2,84 (m, 4H), 2,61—2,55 (m, 7H), 2,14—1,75 (m, 5H), 1,59 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,28—1,15 (m, 3H), 0,89 (s, 6H).	A	B
300	852,39	852,15		¹ HЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0, 2H), 7,62—7,64 (m, 1H), 7,54—7,56 (m, 2H), 7,41—7,43 (m, 1H), 7,27—7,28 (m, 2H), 7,19—7,21 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,03—5,08 (m, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,30—4,33 (m, 2H), 4,07—4,10 (m, 2H), 3,32—3,34 (s, 1H), 2,92—3,24 (m, 4H), 2,83—2,89 (m, 3H), 2,60—2,67 (m, 3H), 2,50—2,55 (m, 5H), 2,00—2,02 (m, 1H), 1,79—1,82 (m, 3H), 1,26—1,30 (m, 5H), 0,89 (s, 6H).	B	A
301	865,43	865,35		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,69 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,57—4,45 (m, 5H), 3,49—3,35 (m, 4H), 2,99—2,84 (m, 4H), 2,69—2,55 (m, 7H), 2,40 (s, 2H), 1,97—1,70 (m, 8H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,20 (s, 1H), 1,06 (s, 2H).		
302	852,35	852,40		¹ HЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94—8,07 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30—4,35 (m, 2H), 3,96—4,05 (m, 3H), 3,77—3,80 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,32—3,34 (m, 2H), 2,84—2,92 (m, 4H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,32—2,40 (m, 4H), 1,95—2,06 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	C	B
303	838,32	838,30		¹ HЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—8,02 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29—4,37 (m, 2H), 4,05—4,13 (m, 3H), 3,97—4,05 (m, 4H), 3,50—3,59 (m, 1H), 3,21—3,29 (m, 3H), 2,82—2,95 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,54—2,61 (m, 3H), 2,10—2,16 (m, 2H), 1,97—2,05 (m, 1H),	B	A

304	853,38	853,30		1,79—1,87 (m, 2H), 1,33—1,43 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ = 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01—7,88 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,07 (d, J = 12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,40—4,28 (m, 2H), 4,18—4,07 (m, 2H), 3,68—3,54 (m, 4H), 2,99—2,83 (m, 3H), 2,70—2,63 (m, 4H), 2,62—2,58 (m, 1H), 2,58—2,53 (m, 4H), 2,07—1,96 (m, 1H), 1,93—1,77 (m, 3H), 1,30—1,16 (m, 5H), 0,88 (s, 6H).	A	A		
305	866,37	866,30		11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 1H), 7,94—7,90 (m, 1H), 7,85—7,77 (m, 2H), 7,76—7,70 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22—4,05 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,25—3,20 (m, 2H), 3,05—2,97 (m, 2H), 2,92—2,77 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,50 (m, 4H), 2,19—2,11 (m, 2H), 2,08—1,95 (m, 3H), 1,85—1,65 (m, 8H), 1,45—1,25 (m, 2H).				
306	851,36			¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,07(s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,96—7,97(m, 2H), 7,11—7,74(m, 3H), 7,03(s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,65(d, J=7,2Гц, 1H), 5,04—5,08(m, 1H), 4,56(s, 2H), 4,46—4,50(m, 2H), 4,11(t, 4H), 3,26—3,30(m, 5H), 2,91—2,89(m, 3H), 2,70(s, 3H), 2,67—2,68(m, 1H), 2,29—2,34(m, 2H), 2,02—2,03(m, 1H), 1,72—1,75(m, 2H), 1,48—1,5 (m, 8H), 1,06—1,18(m, 2H).	A	A		
307	867,41	867,25	869,25	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm): 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,75—7,64 (m, 3H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,78—3,61 (m, 6H), 2,92—2,80 (m, 3H), 2,72—2,52 (m, 8H), 2,03—2,00 (m, 1H), 1,90—1,74 (m, 4H), 1,49—1,23 (m, 9H), 0,94 (s, 6H).	B	A		
308	866,42	865,37	867,37	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39—7,37 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 5,22—5,19 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,12—4,10 (m, 2H), 3,33—3,32 (m, 10H), 2,88—2,85 (m, 3H), 2,68 (t, 3H), 2,67—2,60 (m, 1H), 2,09—2,04 (m, 1H), 1,80—1,77 (m, 3H), 1,58—1,57 (m, 6H), 1,38—1,24 (m, 2H), 0,90—0,86 (m, 6H).	C	B		

309	867,36	867,20	869,20	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6)δ = 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38—4,30 (m, 2H), 4,22—4,16 (m, 1H), 4,15—4,05 (m, 4H), 3,70—3,65 (m, 2H), 3,61—3,57 (m, 2H), 3,55—3,50 (m, 1H), 3,22—3,16 (m, 2H), 2,93—2,82 (m, 3H), 2,77—2,70 (m, 1H), 2,69—2,66 (m, 5H), 2,62—2,54 (m, 2H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,85—1,75 (m, 2H), 1,43—1,32 (m, 2H), 1,25 (t, J = 6,8 Гц, 3H).	B	B
310	825,32	825,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,52 (d, J=9,6Гц,1H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,10—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,32 (d, J= 6,8Гц, 2H), 3,71—3,64 (m, 6H), 2,91—2,85(m, 3H), 2,67—2,56 (m, 4H), 2,46—2,40 (m, 4H) 2,22 (s, 2H), 2,02—1,99(m, 1H),1,85—1,80 (m, 3H),1,32—1,20 (m, 6H).	B	A
311	839,35	839,25		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6,ppm) δ11,06(s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,69—7,66 (m, 3H), 7,34—7,29(m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,13—5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,65—3,60 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 2,87—2,80 (m, 3H), 2,67—2,55 (m, 3H), 2,49—2,41 (m, 3H), 2,21—2,15 (m, 3H), 2,05—1,95 (m, 1H),1,81—1,70 (m, 2H), 1,57—1,55 (d, J=8,8 Гц, 6H),1,39—1,20 (m, 2H).	A	A
312	853,38	853,30	855,30	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,75—7,67 (m, 2H), 7,53 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,15—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 3,75—3,61 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,87—2,83 (m, 3H), 2,66—2,55 (m, 7H), 2,05—1,95 (m, 1H), 1,84—1,80 (m, 3H), 1,45—1,32 (m, 2H), 1,26—1,22 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).	A	A
313	839,40	839,30		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98—7,97 (d, J=2,4Гц,2H), 7,80—7,75 (m, 1H), 7,52—7,50 (m, 2H), 7,12—7,05 (m, 3H), 5,14—5,02 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,31—4,20 (m, 4H), 3,98—3,90 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,95—2,70 (m, 3H),2,67—2,65 (m, 3H),2,52 —2,50 (m, 4H), 2,32—2,30 (m, 1H), 1,99—1,91(m, 1H), 1,82—1,80 (m, 3H),1,26—1,23 (m, 4H), 0,89(s,	B	A

314	839,35	839,25		6H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99—7,97 (m, 2H), 7,73—7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25—4,21 (m, 2H), 4,07—4,04 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,00—2,93 (m, 3H), 2,66—2,60 (m, 3H), 2,60—2,54 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,51—2,33 (m, 4H), 2,18—2,02 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2,01—1,83 (m, 2H), 1,80—1,63 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,17—1,14 (m, 2H), 0,99—0,96 (m, 3H).	B	B
315	843,38	843,35		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,76 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,71—4,67 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,99—3,92 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 2,79—2,72 (m, 3H), 2,66—2,64 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,12—2,02 (m, 2H), 1,81—1,78 (m, 3H), 1,29—1,23 (m, 3H), 0,85 (s, 6H).	B	B
316	851,36	851,40		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91—8,07 (m, 3H), 7,75 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,46 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 4,29—4,37 (m, 2H), 4,12 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,72—3,77 (m, 2H), 3,31 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,78—2,99 (m, 7H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,55—2,61 (m, 2H), 2,30 (br d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,99—2,05 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,48—1,57 (m, 1H), 1,25 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,98—1,10 (m, 2H).	B	A
317	853,38	853,20	855,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97—7,93 (m, 2H), 7,73—7,63 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,29—4,25 (m, 2H), 4,06—4,02 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,96—2,85 (m, 3H), 2,66—2,55 (m, 4H), 2,49—2,39 (m, 4H), 2,16—2,03 (m, 2H), 1,99—1,90 (m, 1H), 1,84—1,75 (m, 3H), 1,61—1,59 (m, 2H), 1,44—1,37 (m, 2H), 1,23—1,14 (m, 3H), 0,96—0,91 (m, 3H).	B	A
318	771,23	771,20	773,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,77—7,75 (m, 2H), 7,46—7,44 (m, 3H), 7,11 (d,	B	C

					$J=2,4$ Гц, 1H), 5,08—5,05 (m, 1H), 4,51—4,50 (m, 3H), 4,31—4,29 (m, 1H), 4,16—4,13 (m, 3H), 4,07—4,03 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,97—2,66 (m, 3H), 2,55—2,51 (m, 3H), 2,51—2,50 (m, 1H), 1,99—1,94 (m, 3H), 1,73—1,71 (m, 1H), 1,63—1,61 (m, 2H), 1,45—1,43 (m, 2H), 0,92—0,89 (m, 3H).				
319	785,30	785,35			^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97—7,94 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29—7,23 (m, 2H), 7,12—7,08 (m, 2H), 4,76—4,71 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76—3,64 (m, 9H), 2,74—2,65 (m, 6H), 2,56 (s, 1H), 2,39 (s, 4H), 2,20—2,03 (m, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,84—1,68 (m, 3H), 1,23—1,19 (m, 2H).	C	C	C	
320	786,29	786,20			^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97—7,94 (m, 2H), 7,77—7,65 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,74—4,70 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,65—3,60 (m, 6H), 2,86—2,75 (m, 3H), 2,68 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31—2,21 (s, 4H), 2,04—2,01 (m, 1H), 1,92—1,85 (m, 4H), 1,12 (s, 3H).	C		A	
321	826,31	826,30			^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,99—7,87 (m, 2H), 7,79—7,64 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,10—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,30—3,25 (m, 8H), 2,95—2,80 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,60 (s, 5H), 2,45 (s, 5H), 2,02 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H).	B	B	A	
322	825,32	825,35			^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 17,3$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,05 (dd, $J = 12,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,67—3,62 (m, 8H), 2,96—2,84 (m, 3H), 2,66 (d, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,38—2,33 (m, 6H), 2,01 (s, 1H), 1,76 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,25—1,15 (m, 2H).	B	B	B	
323	837,34	837,35			^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89—7,87 (m, 2H), 7,70—7,56 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, $J =$	A	A	A	

					10,5 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,02—4,96 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,0 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,93—2,81 (m, 4H), 2,60—2,54 (m, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,09 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,96—1,92 (m, 1H), 1,77—1,72 (m, 3H), 1,26—1,24 (m, 2H), 1,16—1,06 (m, 3H), 0,72 (s, 2H).				
324	785,26	785,00	787,00		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,77—7,74 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,51—4,50 (m, 3H), 4,31—4,01 (m, 5H), 2,94—2,76 (m, 3H), 2,66—2,64 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,57—1,40 (m, 4H), 1,39—1,19 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,3 Гц, 3H).	B			A
325	815,33	815,33			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (d, J = 14,2 Гц, 7H), 3,45 (s, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,67 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 2,62—2,54 (m, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,22 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,85 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,31 (d, J = 13,4 Гц, 2H).	B			A
326	839,35	839,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95—7,92 (m, 2H), 7,77—7,74 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23—7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,57—4,53 (m, 4H), 4,08—4,04 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,29—3,31 (m, 3H), 2,96—2,85 (m, 2H), 2,83—2,80 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,54—2,49 (m, 2H), 2,10—1,91 (m, 1H), 1,68—1,65 (m, 4H), 1,60—1,29 (m, 4H), 0,94—0,90 (m, 3H).	B			B
327	853,38				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95—7,92 (m, 2H), 7,77—7,74 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,22—7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,57—4,54 (m, 4H), 4,06 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,95—2,84 (m, 2H), 2,84—2,79 (m, 4H), 2,74—2,67 (m, 3H), 2,66—2,54 (m, 3H), 2,51—2,40 (m, 2H), 2,01—1,96 (m, 1H), 1,66—1,63 (m, 4H), 1,63—1,41 (m, 4H), 1,41—1,29 (m, 2H), 0,80—1,76 (m, 3H).	B			B
328	853,33	853,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,76—7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d,	B			A

329	840,34	840,30	<p>$J = 9,6 \text{ Гц, 1H), } 7,08 \text{ (s, 1H), } 6,78 \text{ (d, } J = 2,0 \text{ Гц, 1H), } 6,64 \text{ (dd, } J = 8,4, 2,4 \text{ Гц, 1H), } 5,06 \text{ (dd, } J = 12,8, 5,2 \text{ Гц, 1H), } 4,57 \text{ (s, 2H), } 4,38\text{---}4,30 \text{ (m, 2H), } 4,29\text{---}4,24 \text{ (m, 1H), } 4,17\text{---}4,08 \text{ (m, 2H), } 4,06\text{---}3,99 \text{ (m, 2H), } 3,82\text{---}3,76 \text{ (m, 2H), } 3,64\text{---}3,55 \text{ (m, 4H), } 3,23\text{---}3,17 \text{ (m, 2H), } 2,98\text{---}2,92 \text{ (m, 2H), } 2,90\text{---}2,83 \text{ (m, 1H), } 2,68 \text{ (d, } J = 4,8 \text{ Гц, 3H), } 2,62\text{---}2,54 \text{ (m, 2H), } 2,06\text{---}1,96 \text{ (m, 1H), } 1,85\text{---}1,77 \text{ (m, 2H), } 1,43\text{---}1,32 \text{ (m, 2H), } 1,24 \text{ (t, } J = 6,8 \text{ Гц, 3H).}$</p>	C	A
330	840,34	840,30	<p>$^1\text{H ЯМР (400МГц, DMSO-d6)}\delta: 11,07 \text{ (s, 1H), } 8,84 \text{ (s, 1H), } 8,05 \text{ (s, 1H), } 7,92\text{---}8,00 \text{ (m, 2H), } 7,71\text{---}7,76 \text{ (m, 1H), } 7,65 \text{ (d, } J=8,8 \text{ Гц, 1H), } 7,52 \text{ (d, } J=9,2 \text{ Гц, 1H), } 7,31 \text{ (d, } J=2,0 \text{ Гц, 1H), } 7,23 \text{ (dd, } J=2,0, 8,8 \text{ Гц, 1H), } 7,08 \text{ (s, 1H), } 5,07 \text{ (dd, } J=5,2, 12,8 \text{ Гц, 1H), } 4,57 \text{ (s, 2H), } 4,29\text{---}4,37 \text{ (m, 2H), } 3,96\text{---}4,12 \text{ (m, 4H), } 3,48\text{---}3,55 \text{ (m, 1H), } 3,32\text{---}3,34 \text{ (m, 2H), } 2,84\text{---}3,01 \text{ (m, 3H), } 2,66 \text{ (d, } J=4,8 \text{ Гц, 3H), } 2,54\text{---}2,63 \text{ (m, 4H), } 1,98\text{---}2,06 \text{ (m, 1H), } 1,73\text{---}1,89 \text{ (m, 5H), } 1,38\text{---}1,47 \text{ (m, 2H), } 1,18\text{---}1,29 \text{ (m, 5H).}$</p>	B	A
331	840,34	840,30	<p>$^1\text{H ЯМР (400МГц, DMSO-d6)}\delta: 11,08 \text{ (s, 1H), } 8,85 \text{ (s, 1H), } 8,05 \text{ (s, 1H), } 7,94\text{---}8,00 \text{ (m, 2H), } 7,72\text{---}7,79 \text{ (m, 1H), } 7,65\text{---}7,71 \text{ (m, 1H), } 7,53 \text{ (d, } J=9,2 \text{ Гц, 1H), } 7,33 \text{ (t, } J=7,2 \text{ Гц, 2H), } 7,09 \text{ (s, 1H), } 5,09 \text{ (dd, } J=5,2, 12,8 \text{ Гц, 1H), } 4,58 \text{ (s, 2H), } 4,29\text{---}4,38 \text{ (m, 2H), } 3,97\text{---}4,07 \text{ (m, 2H), } 3,70 \text{ (d, } J=11,6 \text{ Гц, 2H), } 3,50\text{---}3,60 \text{ (m, 1H), } 3,37\text{---}3,40 \text{ (m, 2H), } 2,82\text{---}2,93 \text{ (m, 3H), } 2,67 \text{ (d, } J=4,8 \text{ Гц, 3H), } 2,52\text{---}2,63 \text{ (s, 4H), } 1,98\text{---}2,07 \text{ (m, 1H), } 1,65\text{---}1,90 \text{ (m, 5H), } 1,35\text{---}1,50 \text{ (m, 4H), } 1,25 \text{ (t, } J=7,2 \text{ Гц, 3H).}$</p>	C	A
332	840,34	840,30	<p>$^1\text{H ЯМР (400МГц, DMSO-d6)}\delta: 11,08 \text{ (s, 1H), } 8,82 \text{ (s, 1H), } 8,04 \text{ (s, 1H), } 8,00\text{---}7,93 \text{ (m, 2H), } 7,77\text{---}7,72 \text{ (m, 1H), } 7,65 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Гц, 1H), } 7,52 \text{ (d, } J = 9,2 \text{ Гц, 1H), } 7,33 \text{ (d, } J = 2,4 \text{ Гц, 1H), } 7,24 \text{ (dd, } J = 8,8, 2,4 \text{ Гц, 1H), } 7,07 \text{ (s, 1H), } 5,07 \text{ (dd, } J = 12,8, 5,2 \text{ Гц, 1H), } 4,58 \text{ (s, 2H), } 4,54\text{---}4,46 \text{ (m, 2H), } 4,37\text{---}4,29 \text{ (m, 2H), } 3,82\text{---}3,71 \text{ (m, 2H), } 3,59\text{---}3,51 \text{ (m, 1H), } 3,31\text{---}3,21 \text{ (m, 5H), } 2,93\text{---}2,80 \text{ (m, 3H), } 2,68\text{---}2,65 \text{ (m, 3H), } 2,62\text{---}2,57 \text{ (m, 1H), } 2,05\text{---}1,98 \text{ (m, 1H), } 1,92\text{---}1,84 \text{ (m, 2H), } 1,82\text{---}1,68 \text{ (m, 3H), } 1,56\text{---}1,45 \text{ (m, 2H), } 1,24 \text{ (t, } J = 6,8 \text{ Гц, 3H), } 1,17\text{---}1,07 \text{ (m, 2H).}$</p>	B	A

333	865,39	865,25			2H), 3,57—3,45 (m, 3H), 3,32—3,28 (m, 3H), 3,14—3,04 (m, 2H), 2,93—2,80 (m, 3H), 2,68—2,65 (m, 3H), 2,63—2,56 (m, 1H), 2,06—1,92 (m, 3H), 1,85—1,70 (m, 3H), 1,69—1,58 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,19—1,06 (m, 2H).	B	A
334	797,27	797,20			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ ,ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,73—7,66 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,40—4,36 (m, 2H), 4,06 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,03—2,94 (m, 3H), 2,68—2,67 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,04—2,00 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 1,26—1,16 (m, 4H), 0,88—0,80 (m, 2H), 0,42 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 0,08 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H).	A	A
335	825,32	825,35			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,78—7,74 (m, 2H), 7,51—7,45 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,52 (s, 3H), 4,33—4,31 (m, 3H), 4,20—4,13 (m, 1H), 4,11—4,03 (m, 1H), 3,02—2,94 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,59 (d, $J = 18,2$ Гц, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,50 (s, 4H), 0,75 (s, 1H), 0,37 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 0,02—0,01 (m, 2H).	B	A
336	769,21	769,10			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88—7,81 (m, 2H), 7,78—7,72 (m, 3H), 7,47—7,44 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,07—5,01 (m, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,32 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,21—4,14 (m, 1H), 4,11—4,03 (m, 1H), 2,97—2,94 (m, 4H), 2,66 (d, $J = 4,2$ Гц, 4H), 1,97—1,96 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,74 (s, 2H).	B	B
337	839,35	838,33			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ,ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95—7,94 (m, 2H), 7,77—7,74 (m, 1H), 7,65—7,63 (m, 1H),	C	A

					7,48—7,46 (m, 1H), 7,29—7,28 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,23—7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,07—4,04 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,67—3,59 (m, 4H), 2,94—2,88 (m, 3H), 2,66—2,60 (m, 4H), 2,56—2,54 (m, 2H), 2,51—2,50 (m, 3H), 2,13—2,12 (m, 1H), 2,02—1,92 (m, 2H), 1,73—1,70 (m, 2H), 1,50—1,48 (m, 1H), 1,29—1,23 (m, 3H), 0,92—0,88 (m, 3H).				
338	853,38	853,35	855,35		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95—7,92 (m, 2H), 7,77—7,74 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23—7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,32—3,30 (m, 2H), 2,95—2,89 (m, 3H), 2,66—2,61 (m, 3H), 2,56—2,50 (m, 4H), 2,19—2,01 (m, 1H), 2,00—1,96 (m, 2H), 1,73—1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,38—1,20 (m, 5H), 0,88—0,80 (m, 3H).	C	A		
339	829,29	829,20			¹ HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ: 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 1H), 7,91—7,87 (m, 1H), 7,79—7,74 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,08 (dd, $J = 5,2, 12,8$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,93—3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 3,32—3,24 (m, 3H), 2,94—2,84 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 7H), 2,10—1,90 (m, 3H), 1,86—1,66 (m, 2H).	B	A		
340	829,29	829,30			¹ HЯМР (400МГц, DMSO-d6)δ: 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,36—7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,07 (dd, $J = 5,2, 12,8$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45—3,41 (m, 4H), 3,28—3,18 (m, 3H), 2,96—2,80 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,63—2,53 (m, 7H), 2,06—1,86 (m, 3H), 1,77—1,57 (m, 2H).	B	A		
341	829,29	829,30			¹ HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 1H), 7,91—7,78 (m, 1H), 7,81—7,75 (m, 1H), 7,74—7,68 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,41—7,34 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,10 (dd, $J = 5,2, 12,8$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67—3,68 (m, 4H), 3,56—3,51 (m, 2H), 3,19—3,10 (m, 3H), 2,93—2,83 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,65—2,55 (m, 7H), 2,07—1,84 (m, 5H).	A	A		

342	829,29	829,30		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,79—7,73 (m, 1H), 7,73—7,67 (m, 1H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,37—7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,09 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30—4,18 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,35—3,31 (m, 4H), 3,26—3,18 (m, 3H), 2,93—2,82 (m, 1H), 2,69—2,54 (m, 10H), 2,05—1,87 (m, 3H), 1,73—1,57 (m, 2H).	B	A
343	811,29	811,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,77—7,71 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,14—5,04 (m, 1H), 4,58—4,48 (m, 3H), 4,47—4,36 (m, 1H), 4,25—3,92 (m, 2H), 3,05—2,77 (m, 4H), 2,66—2,59 (m, 5H), 2,08—1,97 (m, 3H), 1,95—1,62 (m, 7H), 1,58—1,15 (m, 6H).	B	A
344	829,36	829,35	831,35	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,79—7,72 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,59—6,50 (m, 2H), 4,72—4,68 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,23—4,16 (m, 2H), 3,89—3,85 (m, 2H), 3,67—3,63 (m, 7H), 2,84—2,73 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,32—2,28 (m, 1H), 2,17 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,94—1,88 (m, 1H), 1,79 (d, J = 11,9 Гц, 3H), 1,46—4,41 (m, 3H), 1,23—1,15 (m, 3H).	C	A
345	843,38	843,35	845,35	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,79—7,73 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,60—6,51 (m, 2H), 4,75—4,71 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,11—4,10 (m, 2H), 3,88 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,85—2,73 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,18 (s, 2H), 1,89—1,85 (m, 7H), 1,20—1,14 (m, 2H), 1,03—0,97 (m, 4H).		D
346	843,38	843,35	845,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,83 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,91 (m, 2H), 7,74—7,67 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,56—6,53 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74—4,67 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,89 (s, 5H), 3,66 (s, 3H), 2,86—2,72 (m, 5H), 2,64 (d, J = 4,7 Гц, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,19—2,10 (m, 2H), 2,07—1,96 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,22—1,06 (m, 3H), 1,02 (d, J = 6,1 Гц, 6H).	B	A
347	843,38	843,35	845,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39	B	A

348	747,21	747,20	<p>(d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92—7,91 (m, 2H), 7,75—7,72 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,76—4,67 (m, 1H), 4,52 (d, J = 19,4 Гц, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (s, 5H), 2,82—2,75 (m, 3H), 2,64 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 2,52 (d, J = 4,8 Гц, 5H), 2,32 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,15—1,96 (m, 2H), 1,78 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,06 (d, J = 5,0 Гц, 6H), 0,99 (d, J = 13,4 Гц, 2H).</p> <p>¹HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ : 10,85 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71—8,55 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (br s, 2H), 7,85—7,77 (m, 2H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,09 (br s, 1H), 6,99 (br s, 2H), 5,72—4,93 (m, 1H), 4,82—4,70 (m, 1H), 4,52—4,40 (m, 3H), 4,28—4,19 (m, 1H), 4,11 (br d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,97 (br d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J = 3,2, 4,8 Гц, 1H), 3,56 (br t, J = 11,2 Гц, 1H), 3,04—2,97 (m, 1H), 2,95—2,72 (m, 3H), 2,66 (br d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,12 (br dd, J = 3,6, 13,1 Гц, 1H), 2,01—1,93 (m, 1H), 1,54 (br d, J = 6,0 Гц, 6H).</p>	C	B
349	748,19	748,20	<p>¹HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ : 10,86 (br d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,04—8,79 (m, 2H), 8,34—8,16 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02—7,87 (m, 3H), 7,74—7,63 (m, 2H), 7,59—7,49 (m, 1H), 7,19—6,99 (m, 1H), 5,64—4,93 (m, 1H), 4,86—4,71 (m, 1H), 4,52—4,37 (m, 3H), 4,29—4,17 (m, 3H), 4,01—3,94 (m, 1H), 3,89—3,79 (m, 1H), 3,62—3,52 (m, 1H), 3,03—2,96 (m, 1H), 2,94—2,74 (m, 3H), 2,65 (br d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,24—2,19 (m, 1H), 2,03 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 1,54 (br d, J = 6,0 Гц, 6H).</p>	C	D
350	765,20	765,20	<p>¹HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ : 11,05—10,71 (m, 1H), 9,04—8,88 (m, 1H), 8,44—8,27 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99—7,83 (m, 2H), 7,73—7,58 (m, 3H), 7,08 (br d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,95—6,74 (m, 2H), 5,72—4,91 (m, 1H), 4,86—4,69 (m, 1H), 4,55—4,37 (m, 3H), 4,29—4,20 (m, 1H), 4,18—4,08 (m, 2H), 4,02—3,92 (m, 1H), 3,86—3,75 (m, 1H), 3,62—3,50 (m, 1H), 3,04—2,96 (m, 1H), 2,95—2,69 (m, 3H), 2,66 (br d, J = 4,0 Гц, 3H), 2,12 (br dd, J = 3,6, 13,6 Гц, 1H), 2,02 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 1,55 (br d, J = 6,8 Гц, 6H).</p>	C	A
351	777,23	777,20	<p>¹HЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ : 11,06—10,73 (m, 1H), 9,02—8,87 (m, 1H), 8,52—8,42 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94—7,88 (m, 2H), 7,86—7,81 (m, 1H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,14—7,06 (m, 1H), 6,69—6,58 (m, 2H), 5,60—4,99 (m, 1H), 4,77—4,70 (m, 1H), 4,51—4,44 (m, 3H), 4,27—4,21</p>	C	B

					(m, 1H), 4,14 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 3,97 (br dd, J = 1,6, 9,2 Гц, 1H), 3,89 (br s, 3H), 3,84—3,80 (m, 1H), 3,59—3,53 (m, 1H), 3,03—2,98 (m, 1H), 2,91—2,74 (m, 3H), 2,66 (br d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,13—2,08 (m, 2H), 1,54 (br d, J = 6,4 Гц, 6H).				
352	880,44	880,10			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,71—7,60 (m, 3H), 7,56—7,50 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,68—4,99 (m, 2H), 4,59—4,35 (m, 4H), 4,28—4,24 (m, 1H), 4,19—4,09 (m, 2H), 3,65—3,51 (m, 2H), 3,26—3,18 (m, 4H), 2,98—2,78 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,65—2,61 (m, 1H), 2,46—2,31 (m, 4H), 2,21—2,17 (m, 2H), 2,09—1,75 (m, 8H), 1,59—1,57 (m, 6H), 1,44—1,36 (m, 2H).				
353	825,32	825,46	827,46		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,50—4,45 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 2,86—2,72 (m, 3H), 2,67—2,55 (m, 6H), 2,38 (s, 5H), 2,03 (s, 1H), 1,74—1,70 (m, 2H), 1,61—1,57 (m, 1H), 1,43—1,34 (m, 2H), 1,09—1,06 (m, 2H).		B	A	
354	833,32	833,46	835,46		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,75—7,72 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,40—6,32 (m, 2H), 4,72—4,63 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,82—3,76 (m, 5H), 3,67—3,63 (m, 7H), 2,79—2,69 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,39 (s, 4H), 2,18—2,16 (m, 2H), 2,04—1,91 (m, 2H), 1,78 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,16—1,10 (m, 2H).		B	A	
355	831,35	831,48	833,48		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD—d ₄ , ppm): δ 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,34—7,31 (m, 2H), 7,21—7,17 (m, 2H), 5,35—5,34 (m, 1H), 4,68—4,67 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,52—3,39 (m, 4H), 3,18—3,13 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,82—2,66 (m, 3H), 2,27—2,16 (m, 3H), 2,03—2,00 (m, 4H), 1,62—1,60 (m, 3H), 1,47—1,46 (m, 6H).		B	C	
356	861,37	861,50	863,50		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97—7,93 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц,		A	A	

					1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,64—6,63 (m, 2H), 4,76—4,73 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,74—3,59 (m, 7H), 3,59 (s, 4H), 3,38—3,33 (m, 2H), 2,81—2,74 (m, 1H), 2,66—2,50 (m, 6H), 2,14—1,99 (m, 3H), 1,89—1,80 (m, 2H), 1,78—1,65 (m, 1H), 1,41—1,30 (m, 2H), 1,21 (s, 1H), 0,91 (s, 7H).				
357	841,32	841,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,86—7,70 (m, 2H), 7,57—7,50 (m, 1H), 7,46—7,32 (m, 1H), 7,19—7,10 (m, 2H), 5,23—5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37—4,28 (m, 2H), 4,18—4,03 (m, 1H), 3,63—3,62 (m, 2H), 3,36—3,32 (m, 1H), 3,16—3,04 (m, 2H), 3,04—2,81 (m, 2H), 2,80—2,71 (m, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H), 2,64—2,54 (m, 2H), 2,43—2,29 (m, 5H), 2,26 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 2,22—2,16 (m, 1H), 2,12—1,96 (m, 2H), 1,95—1,84 (m, 1H), 1,78—1,68 (m, 1H), 1,24 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).	C	C	C	
358	843,38	843,20	845,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,6, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—7,93 (m, 2H), 7,79—7,73 (m, 2H), 7,48—7,46 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,60—6,56 (m, 2H), 4,90—4,87 (m, 1H), 4,72—4,70 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,88—3,85 (m, 2H), 3,67—3,63 (m, 7H), 2,83—2,80 (m, 3H), 2,78—2,77 (m, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,55—2,50 (m, 5H), 2,35—2,33 (m, 2H), 1,91—1,75 (m, 4H), 1,45—1,43 (m, 6H), 1,24—1,11 (m, 2H).			D	
359	816,32	816,20	818,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,82 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,93—7,88 (m, 2H), 7,74—7,72 (m, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 4,74—4,64 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (d, <i>J</i> = 16,6 Гц, 7H), 2,86 (s, 2H), 2,79—2,70 (m, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3H), 2,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,17 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2,12—1,98 (m, 2H), 1,80 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 3H), 1,30—1,18 (m, 2H).	B	B	B	
360	791,33	791,20	793,10		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95—7,91 (m, 2H), 7,78—7,76 (m, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,78—4,75 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50—4,47 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,01—2,77 (m, 6H), 2,67—2,66 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,54—2,51 (m, 1H), 2,22—2,05 (m, 3H), 2,05—1,97 (m, 5H), 1,96—1,73 (m, 5H), 1,03—0,89 (m, 2H).	B	B	B	

361	774,28	774,20	776,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95—7,91 (m, 2H), 7,78—7,75 (m, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,75—4,71 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50—4,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,89—2,76 (m, 5H), 2,66 (s, 4H), 2,55—2,50 (m, 1H), 2,15—2,10 (m, 3H), 1,99—1,91 (m, 5H), 1,91—1,72 (m, 3H), 1,72—1,63 (m, 2H), 1,03—0,95 (m, 2H).	C	B
362	852,35	852,20	854,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14—4,06 (m, 3H), 4,05—3,97 (m, 4H), 3,59—3,52 (m, 1H), 3,27—3,21 (m, 2H), 2,94—2,82 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,60—2,55 (m, 4H), 2,17—2,10 (m, 2H), 2,06—1,98 (m, 1H), 1,86—1,79 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,44—1,35 (m, 2H).	B	A
363	852,35	852,20	854,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,60—7,50 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,4, 12,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21—4,12 (m, 4H), 4,11—4,02 (m, 3H), 3,58—3,51 (m, 1H), 3,27—3,22 (m, 2H), 2,94—2,79 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,56 (m, 4H), 2,13—2,06 (m, 2H), 2,04—1,97 (m, 1H), 1,87—1,79 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,43—1,34 (m, 2H).	A	A
364	824,34	824,20	826,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,19—11,04 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,94 (m, 2H), 7,87—7,82 (m, 1H), 7,79 (br d, J = 4,8 Гц, 3H), 7,53 (br d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,18—5,09 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,54—4,45 (m, 2H), 4,33 (br d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,01—2,92 (m, 3H), 2,90—2,81 (m, 3H), 2,67 (br d, J = 4,2 Гц, 3H), 2,65—2,59 (m, 1H), 2,56—2,53 (m, 2H), 2,18 (br d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,07—1,98 (m, 3H), 1,82—1,72 (m, 6H), 1,25 (br t, J = 6,8 Гц, 3H), 1,08—0,98 (m, 2H).	A	B
365	838,36	838,20	840,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,13 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,86—7,83 (m, 1H), 7,81—7,77 (m, 2H), 7,74—7,68 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,56—4,49 (m, 4H), 2,97 (br d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,91—2,81 (m, 4	A	A

						¹ H, 2,68 (d, <i>J</i> =4,4 Гц, 4 H), 2,63 (br d, <i>J</i> =3,2 Гц, 1 H), 2,58 (br d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2 H), 2,19 (br d, <i>J</i> =6,4 Гц, 2 H), 2,05—1,96 (m, 3 H), 1,82—1,74 (m, 6 H), 1,58 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6 H), 1,11—1,00 (m, 2 H).			
366	833,32	833,20	835,20			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,79 (b, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06—7,93 (m, 3H), 7,76 (s, 2H), 7,49—7,46 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,59—6,53 (m, 2H), 4,70—4,58 (m, 3H), 4,25—4,22 (m, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,68 (s, 4H), 3,33 (s, 4H), 2,66—2,50 (m, 10H), 2,27—1,72 (m, 5H), 1,64—1,60 (m, 2H).	B	A	
367	833,32	833,20	835,20			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,94—7,93 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76—7,75 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,70—4,68 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70—3,61 (m, 9H), 3,19—3,15 (m, 2H), 2,86—2,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,51—2,49 (m, 7H), 2,10—2,00 (m, 2H), 1,91—1,87 (m, 3H), 1,86—1,77 (m, 1H).	B	A	
368	845,36	845,20	847,20			¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ —DMSO, ppm): δ 10,88—10,84 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62—8,60 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,75—7,73 (m, 1H), 7,49—7,47 (m, 1H), 7,26—7,09 (m, 4H), 4,80—4,73 (m, 1H), 4,68—4,51 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59—3,55 (m, 3H), 3,34—3,21 (m, 2H), 3,06—2,75 (m, 6H), 2,67—2,66 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,12—2,03 (m, 3H), 1,91—1,88 (m, 2H), 1,40—1,34 (m, 6H), 1,30—1,24 (m, 2H).	C	B	
369	726,24	726,20	728,10			¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ —DMSO, ppm): δ 10,88—10,84 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62—8,60 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,75—7,73 (m, 1H), 7,49—7,47 (m, 1H), 7,26—7,09 (m, 4H), 4,80—4,73 (m, 1H), 4,68—4,51 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59—3,55 (m, 3H), 3,34—3,21 (m, 2H), 3,06—2,75 (m, 6H), 2,67—2,66 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,12—2,03 (m, 3H), 1,91—1,88 (m, 2H), 1,40—1,34 (m, 6H), 1,30—1,24 (m, 2H).	D	D	
370	831,35	831,20	833,20			¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ —DMSO, ppm): δ 10,88—10,84 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62—8,60 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,75—7,73 (m, 1H), 7,49—7,47 (m, 1H), 7,26—7,09 (m, 4H), 4,80—4,73 (m, 1H), 4,68—4,51 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59—3,55 (m, 3H), 3,34—3,21 (m, 2H), 3,06—2,75 (m, 6H), 2,67—2,66 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,12—2,03 (m, 3H), 1,91—1,88 (m, 2H), 1,40—1,34 (m, 6H), 1,30—1,24 (m, 2H).	B	B	

371	841,32	841,20	843,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,20—10,99 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01—7,88 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,53 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,17—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,38—4,28 (m, 2H), 4,18—4,04 (m, 2H), 3,64—3,61 (m, 3H), 3,19—3,12 (m, 2H), 2,94—2,85 (m, 1H), 2,82—2,70 (m, 2H), 2,67 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,64—2,54 (m, 2H), 2,48—2,42 (m, 2H), 2,40—2,32 (m, 5H), 2,23—2,14 (m, 1H), 2,10—2,00 (m, 1H), 1,95—1,82 (m, 2H), 1,24 (t, J=6,8 Гц, 3H).	B	D
372	879,42	879,20	881,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 2H), 7,76—7,67 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (br d, J=11,6 Гц, 2H), 3,75 (s, 4H), 2,91—2,79 (m, 3H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,66—2,52 (m, 3H), 2,40—2,22 (m, 4H), 2,12 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,85—1,70 (m, 7H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,12—0,96 (m, 2H).	B	A
373	676,13	676,10	678,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,87 (br s, 1H), 9,06—8,86 (m, 1H), 8,84—8,60 (m, 1H), 8,37—8,21 (m, 2H), 8,06—7,78 (m, 4H), 7,77—7,54 (m, 3H), 7,27—6,92 (m, 2H), 5,78—4,53 (m, 2H), 4,53—4,40 (m, 2H), 3,04—2,73 (m, 5H), 2,67—2,63 (m, 3H), 2,58—2,55 (m, 1H), 2,29—2,16 (m, 1H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,8 Гц, 6H).		D
374	879,42	879,20	881,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24—7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,08—5,03 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,49—4,46 (m, 2H), 3,43 (s, 4H), 2,93—2,90 (m, 4H), 2,89—2,72 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,63—2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,05—1,97 (m, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,60—1,52 (m, 8H), 1,06—1,01 (m, 2H).	A	A
375	829,36	829,20	831,10	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,89 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=17,2 Гц, 3H), 7,79—7,76 (m, 2H), 7,52 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,61—6,51 (m, 2H), 4,75—4,69 (m, 3H), 4,33 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,91 (d, J=19,6 Гц, 5H), 3,66 (s, 4H), 3,39 (s, 6H), 2,85—2,78 (m, 2H), 2,69 (d, J=4,6 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17—2,07 (m, 3H), 1,80 (d, J=11,7 Гц, 3H), 1,28—1,26 (m, 4H).	B	A
376	843,38	843,20	845,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,41	B	A

					(d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,78—7,69 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,60—6,51 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,73—4,66 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,92 (s, 5H), 3,65 (s, 4H), 2,86—2,50 (m, 7H), 2,40 (s, 4H), 2,17—2,00 (m, 4H), 1,80 (d, $J = 11,9$ Гц, 3H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,24—1,13 (m, 2H).				
377	802,29	802,20	804,10		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,44 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 10,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,97—7,92 (m, 3H), 7,75—7,71 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,20—7,16 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,80—4,73 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,91—3,87 (m, 2H), 3,66—3,62 (m, 7H), 3,27 (s, 1H), 2,93—2,78 (m, 2H), 2,76—2,64 (m, 4H), 2,37 (m, 4H), 2,17—2,15 (m, 4H), 1,85—1,72 (m, 3H), 1,20—1,05 (m, 2H).			D	
378	726,24	726,20	728,10		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69—7,64 (m, 1H), 7,55—7,52 (m, 2H), 7,33—7,29 (m, 2H), 7,06—7,03 (m, 1H), 5,10—5,04 (m, 1H), 3,70—3,63 (m, 6H), 3,31—3,24 (m, 3H), 2,91—2,81 (m, 5H), 2,60—2,56 (m, 4H), 2,54—2,44 (m, 4H), 2,38—2,21 (m, 2H), 2,19—1,96 (m, 1H), 1,93—1,63 (m, 3H), 1,50—1,20 (m, 2H).		C	D	
379	787,23	787,20	789,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94—7,91 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,70—7,68 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,15—5,09 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,38—4,21 (m, 3H), 3,93 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,49—3,41 (m, 1H), 2,95—2,75 (m, 3H), 2,66 (d, $J = 4,6$ Гц, 5H), 2,12—1,90 (m, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).				D
380	825,32	825,30	827,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,06—5,00 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,66—3,50 (m, 5H), 3,30 (s, 1H), 2,90—2,80 (m, 1H), 2,65—2,51 (m, 5H), 2,49—2,37 (m, 3H), 2,10—1,90 (m, 6H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Гц, 7H).		C	B	
381	867,41	867,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70—7,67 (m, 3H), 7,33—7,31 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,18—5,10 (m, 1H), 4,56—4,53 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,33—3,31		B	A	

382	787,23	787,20	789,20	<p>(m, 3H), 2,92—2,79(m,3H),2,67—2,66 (d, $J = 4,7$ Гц, 7H), 2,66—2,57 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,04—1,98 (m,1H),1,91—1,82 (m, 2H), 1,69—1,62 (m, 1H), 1,60—1,56 (m, 6H), 1,06 (s, 7H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,12 (s, 1H), 9,16—8,85 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99—7,83 (m, 2H), 7,80—7,57 (m, 3H), 7,38 (br d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,30—7,11 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (br dd, $J = 5,2, 12,4$ Гц, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,37—4,17 (m, 3H), 4,11—3,86 (m, 3H), 3,82—3,58 (m, 2H), 3,24—3,16 (m, 1H), 2,95—2,82 (m, 1H), 2,66 (br d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,58 (br s, 1H), 2,13—1,97 (m, 1H), 1,55 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,14 (br d, $J = 6,0$ Гц, 3H).</p>	B	C
383	787,23	787,20	789,10	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,40—10,75 (m, 1H), 9,00—8,89 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97—7,84 (m, 2H), 7,84—7,76 (m, 1H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,50—7,43 (m, 1H), 7,38—7,29 (m, 1H), 7,15—7,08 (m, 1H), 5,67—5,03 (m, 2H), 4,52—4,26 (m, 6H), 3,96—3,85 (m, 1H), 3,74—3,61 (m, 1H), 2,96—2,85 (m, 1H), 2,84—2,74 (m, 1H), 2,68—2,62 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,57—2,54 (m, 1H), 2,11—2,04 (m, 1H), 1,53 (br d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,17 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).</p>	B	B
384	879,42	879,30	881,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24—7,21 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,06 (dd, $J = 5,4, 12,8$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,03 (br d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,60 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H), 2,97—2,86 (m, 4H), 2,70—2,66 (m, 4H), 2,60 (br s, 1H), 2,56 (br s, 2H), 2,00 (br dd, $J = 4,8, 10,4$ Гц, 1H), 1,75—1,67 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,24—1,12 (m, 3H).</p>	A	A
385	879,42	879,20	881,30	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,96 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90—7,90 (m, 1H), 7,71—7,66 (m, 3H), 7,36—7,31 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,14—5,04 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,69 (br d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,61 (br s, 4H), 3,29 (br s, 4H), 2,94—2,80 (m, 4H), 2,70 (d, $J = 4,8$ Гц, 4H), 2,64—2,56 (m, 4H), 2,06—2,00 (m, 1H), 1,78 (br d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,72 (br s, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,41—1,32 (m, 2H).</p>	B	A
386	838,36	838,20	840,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,96 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90—7,90 (m, 1H),</p>	B	A

387	867,41	867,20	869,20	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,68—7,64 (m, 3H), 7,33—7,30 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20—4,16 (m, 2H), 3,72—3,61 (m, 2H), 2,89—2,82 (m, 3H), 2,78—2,61 (m, 7H), 2,55—2,27 (m, 4H), 2,26—2,00 (m, 3H), 1,98—1,71 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 1,70—1,51 (d, J = 7,6 Гц, 7H), 1,45—1,22 (m, 3H), 1,20—0,99 (m, 7H).</p>	B	A
388	825,37	825,20	827,20	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 5,17—5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35—4,16 (m, 2H), 3,88 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,65 (s, 4H), 2,90—2,78 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,40 (s, 5H), 2,17 (s, 2H), 1,81 (d, J = 11,9 Гц, 5H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,19 (d, J = 12,6 Гц, 2H).</p>	B	A
389	801,25	801,20	803,10	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,12 (s, 1H), 9,22—8,99 (m, 1H), 9,47—8,93 (m, 1H), 8,17—8,04 (m, 1H), 7,97—7,89 (m, 1H), 7,88—7,82 (m, 1H), 7,79—7,63 (m, 3H), 7,46—7,35 (m, 1H), 5,14—4,82 (m, 2H), 4,54—4,48 (m, 2H), 4,34—4,24 (m, 3H), 4,24—4,17 (m, 2H), 3,82—3,71 (m, 3H), 3,35—3,26 (m, 1H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,68—2,65 (m, 3H), 2,56—2,54 (m, 1H), 2,10—2,02 (m, 1H), 1,62—1,51 (m, 8H), 1,48—1,39 (m, 1H), 0,89—0,76 (m, 3H).</p>	C	B
390	880,40	880,20	882,10	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99—7,92 (m, 2H), 7,72—7,60 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,24—4,07 (m, 3H), 3,58—3,50 (m, 1H), 3,42—3,47 (m, 2H), 3,41—3,37 (m, 2H), 3,20—3,27 (m, 2H), 2,94—2,83 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,52 (m, 3H), 2,27—2,19 (m, 2H), 2,06—1,97 (m, 1H), 1,88—1,79 (m, 2H), 1,72—1,64 (m, 2H), 1,64—1,58 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,34 (m, 2H).</p>	B	A
391	880,40	880,20	882,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s,</p>	A	A

					1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,71—7,64 (m, 3H), 7,30—7,36 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (dd, $J=5,2, 12,8$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25—4,05 (m, 3H), 3,60—3,49 (m, 1H), 3,28—3,11 (m, 6H), 2,96—2,80 (m, 1H), 2,68 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,64—2,52 (m, 3H), 2,28—2,19 (m, 2H), 2,08—1,98 (m, 1H), 1,87—1,79 (m, 2H), 1,74—1,64 (m, 6H), 1,57 (d, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,44—1,34 (m, 2H).						
392	880,40	880,20	882,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ : 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,73—7,62 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,12—5,02 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23—4,15 (m, 1H), 3,86—3,77 (m, 2H), 3,67—3,52 (m, 5H), 3,26—3,16 (m, 2H), 2,96—2,82 (m, 1H), 2,68 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,63—2,52 (m, 3H), 2,26—2,18 (m, 2H), 2,06—1,98 (m, 1H), 1,92—1,83 (m, 2H), 1,72—1,64 (m, 2H), 1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,55—1,43 (m, 6H).						D
393	880,40	880,20	882,20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ : 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,71—7,66 (m, 3H), 7,37—7,31 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,10 (dd, $J=5,2, 12,8$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23—4,15 (m, 1H), 3,63 (br s, 2H), 3,58—3,48 (m, 5H), 3,10—3,01 (m, 2H), 2,94—2,81 (m, 1H), 2,69 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,64—2,52 (m, 3H), 2,27—2,20 (m, 2H), 2,06—1,91 (m, 3H), 1,72—1,60 (m, 4H), 1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,55—1,47 (d, $J=4,4$ Гц, 4H).					A	
394	801,25	801,40			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ : 11,12 (s, 1H), 9,24—9,07 (m, 1H), 8,18—8,10 (m, 1H), 7,93—7,85 (m, 2H), 7,84—7,78 (m, 1H), 7,72—7,66 (m, 2H), 7,53—7,44 (m, 1H), 7,39—7,26 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,29—4,90 (m, 2H), 4,53—4,28 (m, 6H), 3,96—3,83 (m, 2H), 2,95—2,78 (m, 4H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,62—2,59 (m, 1H), 2,14—1,98 (m, 2H), 1,56—1,44 (m, 8H), 0,91—0,81 (m, 3H).					B	
395	797,31	797,40	799,40		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ : 11,06 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58—7,57 (m, 1H), 7,50—4,47 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24—7,21 (m, 1H), 7,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,08—5,05 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05—4,02 (m, 2H), 3,62—3,57 (m, 6H), 3,47 (s, 2H), 2,96—2,85 (m, 3H), 2,54—2,51 (m, 5H), 2,38—2,30 (m, 6H), 2,8—2,10 (m, 2H), 1,98—1,95 (m, 1H), 1,85—1,74 (m, 3H), 1,19—1,10 (m, 2H).					A	

396	830,34	830,40	832,40	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ ,ppm) δ 11,94 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86—7,75 (m, 2H), 7,48 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,84—4,80 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,93—3,90 (m, 2H), 3,64 (d, J = 24,0 Гц, 7H), 2,83—2,65 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,28—2,04 (m, 2H), 1,81 (s, 4H), 1,58—1,33 (m, 3H), 0,91 (s, 6H).	C	B
397	830,34	832,40		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ ,ppm) δ 11,93 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,86 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,52—7,49 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,86—4,78 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84 (d, J = 9 Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,70—2,65 (m, 6H), 2,41 (s, 4H), 2,21—2,04 (m, 5H), 1,84 (d, J = 12,2 Гц, 3H), 1,59—1,56 (m, 6H), 1,29 (d, J = 12,8 Гц, 2H).	C	B
398	825,32	825,35		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ ,ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,47—7,46 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,70—4,50 (m, 3H), 3,93 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,21 (s, 1H), 2,84—2,75 (m, 2H), 2,68—2,65 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27—2,18 (m, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,98—1,83 (m, 3H), 1,55 (s, 7H).	C	A
399	880,44	880,10		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,92 (m, 2H), 7,72—7,61 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,44—7,35 (m, 1H), 7,06—7,00 (m, 1H), 5,67—5,04 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46—4,39 (m, 1H), 4,33—4,26 (m, 1H), 4,21—4,10 (m, 3H), 3,00 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,92—2,77 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,59 (m, 2H), 2,18—2,12 (m, 2H), 2,06—1,94 (m, 4H), 1,87—1,75 (m, 7H), 1,71—1,65 (m, 2H), 1,58—1,56 (m, 6H), 1,41—1,35 (m, 2H).		
400	894,43	894,40		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,94 (m, 2H), 7,73—7,65 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,07 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58—4,53 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (br s, 4H), 3,44 (br s, 4H), 2,95—2,76 (m, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,63—2,54 (m, 2H), 2,46—2,31 (m, 11H), 2,02 (br d, J=10,4 Гц, 3H), 1,81 (br s, 2H), 1,57 (d, J=7,2 Гц, 6H).		
401	829,36	829,30		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,34 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,92 (m, 2H), 7,72—7,61 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,44—7,35 (m, 1H), 7,06—7,00 (m, 1H), 5,67—5,04 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46—4,39 (m, 1H), 4,33—4,26 (m, 1H), 4,21—4,10 (m, 3H), 3,00 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,92—2,77 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,59 (m, 2H), 2,18—2,12 (m, 2H), 2,06—1,94 (m, 4H), 1,87—1,75 (m, 7H), 1,71—1,65 (m, 2H), 1,58—1,56 (m, 6H), 1,41—1,35 (m, 2H).	C	A

						1H), 8,09 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,38 (dd, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,50—4,15 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72—3,56 (m, 5H), 3,42—3,34 (m, 4H), 3,32—3,30 (m, 2H), 3,12—2,74 (m, 3H), 2,73—2,68 (m, 2H), 2,67 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,54—2,51 (m, 2H), 2,05—1,90 (m, 1H), 1,85—1,69 (m, 2H), 1,58 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,21—1,02 (m, 2H).				
402	799,33	799,30				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ : 10,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00—7,93 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52—4,37 (m, 1H), 3,84 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,76—3,46 (m, 4H), 3,33—3,23 (m, 3H), 3,18—2,75 (m, 5H), 2,72 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,67 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,54—2,52 (m, 2H), 2,11—1,95 (m, 1H), 1,91—1,67 (m, 2H), 1,58 (d, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,26—1,07 (m, 2H).			D	
403	894,43	894,20				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ : 11,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,88—7,80 (m, 1H), 7,80—7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,13 (dd, $J = 5,2, 13,2$ Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,22—4,05 (m, 3H), 3,61—3,46 (m, 1H), 3,23 (br t, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,99 (br d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 2,94—2,72 (m, 3H), 2,68 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,64—2,53 (m, 2H), 2,21—2,10 (m, 2H), 2,08—1,93 (m, 3H), 1,88—1,73 (m, 6H), 1,72—1,62 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,37 (br d, $J = 9,2$ Гц, 2H).		B	A	
404	869,38	869,15				¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,38(s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,04—5,08 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,31—3,53 (m, 6H), 2,73—2,89 (m, 1H), 2,61—2,68 (m, 7H), 2,40—2,50 (m, 4H), 2,23—2,27 (m, 2H), 2,00—2,04 (m, 1H), 1,80—1,84 (m, 3H), 1,56—1,58 (m, 6H), 1,13—1,28 (m, 3H).		A	B	
405	852,35	852,20				¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,10 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,13—8,04 (m, 3H), 7,82—7,66 (m, 3H), 7,34—7,24 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,07—4,01 (m, 5H), 3,83—3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44—3,00 (m, 3H), 2,97—2,85 (m, 1H), 2,75—2,52 (m, 5H), 2,30—2,01 (m, 3H), 1,89—1,79 (m, 2H), 1,60—1,25 (m, 8H).			D	
406	852,35	852,20				¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,11—8,01 (m, 3H), 7,84—7,81 (m, 1H), 7,72—7,67 (m, 2H), 7,35 (d, $J=6,9$ Гц,		A	A	

					2H), 7,09 (s, 1H), 5,15—5,09 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,11—3,96 (m, 5H), 3,56—3,53 (m, 3H), 3,36—3,33 (m, 2H), 3,10—3,04 (m, 2H), 2,90—2,84 (m, 1H), 2,71—2,52 (m, 5H), 2,17—1,86 (m, 6H), 1,80—1,43 (m, 8H).			
407	799,33	799,34			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,36 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97—7,92 (m, 2H), 7,65—7,63 (m, 2H), 7,43—7,34 (m, 2H), 7,39—7,30 (m, 1H), 7,18—7,17 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,80—3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,69—2,63 (m, 3H), 2,63—2,60 (m, 4H), 2,48—2,34 (m, 5H), 2,21—2,13 (m, 2H), 1,81—1,70 (m, 2H), 1,70—1,61 (s, 1H), 1,59—1,53 (m, 6H), 1,11—0,97 (m, 2H).		D	
408	829,36	829,20			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=14,7 Гц, 2H), 6,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,55—4,48 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,62—3,58 (m, 6H), 3,05 (s, 1H), 2,82—2,51 (m, 6H), 2,39 (s, 4H), 2,28—2,18 (m, 2H), 1,97—1,66 (m, 4H), 1,61 (d, J=20,1 Гц, 6H), 1,30—0,95 (m, 3H).		D	
409	894,43	894,25			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,68—8,03 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,11—5,18 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,01—4,35 (m, 3H), 2,49—3,13 (m, 10H), 2,26—2,27 (m, 3H), 1,78—2,49 (m, 6H), 1,55—1,78 (m, 8H), 1,45—1,48 (m, 6H), 1,27—1,47 (m, 2H).	B	A	
410	893,49	893,40			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97—7,87 (m, 2H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,64—6,55 (m, 2H), 5,50—5,10 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 12,6, 5,6 Гц, 1H), 4,65—4,55 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,32—4,25 (m, 1H), 4,20—4,10 (m, 1H), 3,22—3,20 (m, 1H), 2,96—2,83 (m, 1H), 2,78—2,67 (m, 5H), 2,66 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,61—2,53 (m, 4H), 2,38—2,24 (m, 1H), 2,03—1,83 (m, 3H), 1,81—1,63 (m, 6H), 1,57 (d, J = 2,8 Гц, 6H).		C	
411	909,44	909,60			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01—7,95 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,41 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,99 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,61—4,25 (m, 4H), 3,90—3,82 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 3,62—3,39 (m, 2H), 3,30—3,25 (m, 1H), 3,02 (br s, 4H),		A	

					2,97—2,85 (m, 1H), 2,68 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,57—2,53 (m, 2H), 2,48—2,42 (m, 1H), 2,01—1,70 (m, 6H), 1,62—1,45 (m, 8H), 1,07 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H).				
412	838,36	838,25	840,25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,52—6,41 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,13—4,02 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,24 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,68—2,55 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,00—1,91 (m, 1H), 1,87—1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,45—1,35 (m, 2H).	A	A	A	
413	865,43	865,10	867,10		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,20—8,10 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96—7,94 (m, 2H), 7,76—7,74 (m, 1H), 7,66—7,63 (m, 1H), 7,13—7,11 (m, 3H), 5,10—5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41—4,21 (q, 2H), 3,98—3,93 (m, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,91—2,81 (m, 5H), 2,62—2,60 (m, 8H), 1,96—1,71 (m, 8H), 1,59—1,57 (m, 7H), 1,30—1,12 (m, 3H).	B	B	A	
414	869,38	868,34			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (t, $J = 3,8$ Гц, 2H), 7,73—7,62 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,34 (t, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,03 (dd, $J = 12,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,2, 7,7$ Гц, 5H), 3,30 (s, 1H), 2,91—2,85 (m, 1H), 2,85—2,77 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,61—2,48 (m, 1H), 2,38 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,19 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,98 (td, $J = 7,5, 3,9$ Гц, 1H), 1,80 (d, $J = 13,0$ Гц, 3H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,27 (dt, $J = 28,5, 14,1$ Гц, 2H).	A	A	A	A
415	800,36	800,40			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,25 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,82—7,64 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,96—6,84 (m, 1H), 4,55—4,49 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,94—2,86 (m, 2H), 2,71—2,62 (m, 5H), 2,19 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,90—1,79 (m, 8H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 7H), 1,05—0,99 (m, 2H).				D
416	770,33	770,35			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,33 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04—7,81 (m, 2H), 7,71—7,66 (m, 2H), 7,35—7,23 (m, 2H), 7,23—7,10 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 4,54—4,49 (m, 3H), 4,05—3,95 (m, 1H), 3,81—3,74 (m, 3H), 2,95—2,83 (m, 4H), 2,71—2,66 (m, 5H), 2,35—2,33 (m, 3H), 1,89—				D

417	865,43	865,30		1,70(m,6H), 1,70—1,65(m,1H), 1,64—1,52(m,6H), 1,41—1,32 (m, 1H), 1,11—1,22 (m, 1H), 1,19—1,02 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03—7,94 (m, 2H), 7,72—7,70 (m, 2H), 7,48—7,46 (m, 1H), 7,31—7,26 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,50—6,45 (m, 2H), 5,09—5,02 (m, 1H), 4,53—4,47 (m, 3H), 4,29(d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,20(d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,94—2,72 (m, 3H), 2,71—2,67 (m, 4H), 2,45—2,29 (m, 6H), 2,12—2,09 (m, 2H), 2,01—1,89 (m, 2H), 1,88—1,68 (m, 7H), 1,65—1,49 (m, 6H), 1,09—0,98 (m, 2H).	A	A
418	879,42	879,20	881,20	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,72 (s, 2H), 7,56—7,55 (m, 1H), 7,12—7,03 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,09—5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,91 (s, 4H), 2,89—2,85 (m, 4H), 2,69 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,31—2,29 (m, 4H), 2,12 (s, 2H), 2,08—1,96 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,14—0,72 (m, 3H).	A	A
419	871,41	879,20		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,72 (s, 2H), 7,56—7,55 (m, 1H), 7,12—7,03 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,09—5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,91 (s, 4H), 2,89—2,85 (m, 4H), 2,69 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,31—2,29 (m, 4H), 2,12 (s, 2H), 2,08—1,96 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 7H), 1,14—0,72 (m, 3H).	A	A
420	883,45	883,55		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,76—7,68 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,7 Гц, 3H), 6,62—6,59 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,82—4,73 (m, 1H), 4,55—4,48 (m, 4H), 3,61 (d, J = 15,8 Гц, 8H), 2,89—2,73 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 2,10 (s, 5H), 1,74 (s, 6H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,04—1,00 (m, 2H).	C	C
421	880,40	880,35		1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 3,52 (s, 5H), 2,88 (s, 1H), 2,68 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 8H), 1,39 (d, J = 10,7 Гц, 4H), 1,24 (s, 1H).	A	A

422	879,42	879,25	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,08—7,96 (m, 3H), 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70—7,65 (m, 2H), 7,29—7,20 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,69 (s, 4H), 2,98—2,87 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,59—2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 4H), 2,11—1,79 (m, 4H), 2,89—2,72 (m, 7H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,12 (d, J = 12,4 Гц, 2H).	B	A
423	825,37	825,30	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,44—7,41 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,15—5,11 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,44 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,39—3,33 (m, 2H), 2,98—2,83 (m, 1H), 2,79—2,72 (m, 2H), 2,75 (d, J = 9,0 Гц, 4H), 2,69—2,63 (m, 1H), 2,47 (s, 4H), 2,08—1,99 (m, 1H), 1,88—1,83 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,38—1,16 (m, 2H).	A	A
424	838,36	838,50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,97 (s, 1H), 8,83(s,1H),8,04 (s, 1H), 8,00—96 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,32—7,29 (m, 1H), 7,05—7,03(m, 2H), 6,53—6,51 (m, 1H), 5,11—5,07 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,27 (d, J=13,2 Гц, 1H),4,14—4,03(m, 3H), 4,00—3,91 (m, 4H),3,54(s,1H), 3,33—3,22(m,3H),2,99—2,79(m, 2H),2,67 (s, 6H), 2,10—2,06 (m, 2H), 1,99—1,98 (m, 1H), 1,83—1,81 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,39—1,37 (m, 2H).	A	B
425	883,45	883,55	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H),8,39 (d, J =8,0 Гц, 1H), 8,05(s,1H),8,03—7,95 (m, 2H), 7,77—7,66 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,07—6,01 (m, 2H), 4,72—4,66 (m, 1H), 4,54—4,48 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 2,88—2,75 (m, 4H),2,68 (s, 3H),2,20—2,04 (m, 5H), 1,89—1,63 (m, 9H), 1,63—1,46 (m, 7H), 1,31—1,15(m, 1H), 1,10—0,98 (m, 2H).	B	A
426	879,42	897,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,08—7,96 (m, 3H), 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68—7,63 (m, 2H), 7,33—7,23 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), , 3,77 (s, 6H), 2,93—2,82 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,68—2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 4H),2,16—2,00 (m, 4H), 1,91—1,73(m, 7H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,34—1,14 (m, 2H).	A	A

427	866,42	866,35	868,35	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,45—7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,50—5,28 (b, 1H), 5,11—5,08 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (d, J = 17,2Гц, 1H), 4,32 (d, J = 17,2Гц, 1H), 4,18—4,17 (m, 1H), 3,63—3,57 (m, 4H), 3,47—3,45 (m, 1H), 3,37—3,35 (m, 1H), 2,92—2,86 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,57—2,51 (m, 1H), 2,25—2,23 (m, 2H), 2,01—1,91 (m, 3H), 1,71—1,70 (m, 2H), 1,59—1,57 (m, 13H), 1,55 (s, 1H).	A	A
428	853,42	853,40		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,71—7,66 (m, 2H), 7,38—7,29 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 4,53—4,47 (m, 4H), 4,29—4,26 (m, 4H), 4,04—4,00 (m, 2H), 3,82—3,78 (m, 2H), 3,29—3,27 (m, 1H), 2,94—2,71 (m, 4H), 2,69—2,65 (m, 5H), 2,54—2,53 (m, 1H), 2,25—2,14 (m, 4H), 1,99—1,93 (m, 2H), 1,77—1,63 (m, 7H), 1,56 (d, J = 6,8Гц, 6H), 1,03—1,01 (m, 2H).	D	D
429	856,38	856,50		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,76—7,69 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,04—5,98 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,11—4,01 (m, 3H), 3,89 (m, 7H), 3,55 (s, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,82—2,61 (m, 5H), 2,58—2,52 (m, 2H), 2,11 (s, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,38 (m, 1H).	A	A
430	844,34	844,45		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,12—7,00 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,81—4,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,93—3,87 (m, 4H), 3,54 (s, 1H), 3,29—3,19 (m, 7H), 2,68 (m, 3H), 2,08—2,01 (m, 4H), 1,82 (s, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,38 (m, 2H).	B	B
431	866,42	866,40	868,40	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6, ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,05—7,02 (m, 3H), 5,10—5,08 (dd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,34—4,31 (m, 5H), 3,53 (s, 1H), 3,34—3,31 (m, 6H), 2,91—2,80 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61—2,57 (m, 1H), 2,37—2,35 (m, 1H), 2,23—2,21 (m, 2H), 1,97—1,96 (m, 1H), 1,85—1,82 (m, 2H), 1,60—1,57 (m, 12H), 1,40—1,37 (m, 2H).	B	A
432	884,43	884,20	886,20	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d6, ppm) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75—7,70 (m, 3H), 7,29—7,27 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,30—5,08 (b, 1H), 4,68 (s, 1H),	A	B

					4,65 (s, 2H), 4,18—4,09 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,28—3,21 (m, 6H), 2,74—2,68 (m, 4H), 2,34—2,06 (m, 5H), 1,83—1,81 (m, 2H), 1,67—1,64 (m, 12H), 1,37—1,34 (m, 2H).				
433	872,40	872,30	874,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8,64—8,61 (m, 1H), 8,40—8,38 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,15—7,07 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 5,50—5,18 (b, 1H), 4,78—4,76 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,13—4,08 (m, 3H), 3,30—3,12 (m, 2H), 2,93—2,87 (m, 4H), 2,69—2,66 (m, 4H), 2,34—2,26 (m, 2H), 2,12—1,95 (m, 2H), 1,85—1,80 (m, 2H), 1,65—1,58 (m, 13H), 1,57—1,55 (m, 2H), 1,22—1,20 (m, 1H).	A	D		
434	880,40	880,35			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,68 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,88—2,86 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,01 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 1,82 (d, J = 17,8 Гц, 8H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 4H).	B	A		
435	856,38	856,40			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 6,58 (m, 1H), 4,85—4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16—4,00 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,66—3,50 (m, 1H), 3,32—3,22 (m, 2H), 2,89—2,73 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,56—2,50 (m, 4H), 2,12—2,05 (m, 4H), 1,91—1,79 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,38 (m, 2H).				
436	865,43	865,50			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02—7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,48—7,45 (m, 1H), 7,30—7,25 (m, 1H), 7,04—7,01 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,01—4,98 (m, 1H), 4,53—4,49 (m, 2H), 4,29—4,15 (m, 2H), 2,94—2,67 (m, 21H), 2,50—2,23 (m, 6H), 1,96—1,90 (m, 2H), 1,71—1,60 (m, 3H), 1,57—1,55 (m, 3H), 1,28—0,98 (m, 2H).	A	A		
437	865,43	865,20			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02—7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,48—7,45 (m, 1H), 7,30—7,25 (m, 1H), 7,04—7,01 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,01—4,98 (m, 1H), 4,53—4,49 (m, 2H), 4,29—4,15 (m, 2H), 2,94—2,67 (m, 21H), 2,50—2,23 (m, 6H), 1,96—1,90 (m, 2H), 1,71—1,60 (m, 3H), 1,57—1,55 (m, 3H), 1,28—0,98 (m, 2H).	A	A		

438	883,45	883,25	(m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,43—8,41 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,95 (m, 2H), 7,78—7,75 (m, 1H), 7,71—7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,60—6,53 (m, 2H), 4,70—4,68 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50—4,47 (m, 2H), 4,47 (s, 4H), 3,30—3,28 (m, 3H), 2,97—2,85 (m, 3H), 2,85—2,83 (m, 3H), 2,79—2,77 (m, 4H), 2,34—2,33 (m, 1H), 2,25—2,12 (m, 3H), 1,74—1,70 (m, 7H), 1,59—1,57 (m, 7H), 1,25—1,05 (m, 3H).	A	B
439	879,42	879,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95—7,07 (m, 2H), 7,70—7,68 (m, 3H), 7,34—7,32 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,12—5,10 (m, 2H), 4,55—4,50 (m, 5H), 3,32—3,20 (m, 5H), 2,97 (s, 4H), 2,85—2,82 (m, 3H), 2,34—2,31 (m, 4H), 1,83—1,80 (m, 6H), 1,73—1,70 (m, 3H), 1,58—1,56 (m, 8H).	B	A
440	871,41	871,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,14 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,81—4,70 (m, 1H), 4,54—4,46 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,90—2,78 (m, 3H), 2,67 (s, 4H), 2,42—2,25 (m, 4H), 2,07—1,92 (m, 3H), 1,80 (s, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,12—1,00 (m, 2H).	A	A
441	883,45	883,25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,03—7,95 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,35—7,20 (m, 3H), 7,15—7,03 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,54—4,40 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,02—2,70 (m, 13H), 2,31 (m, 2H), 2,15—2,03 (m, 3H), 1,93—1,70 (m, 7H), 1,68—1,51 (m, 6H), 1,15—1,00 (m, 2H).		D
442	865,43	865,25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03—7,95 (m, 3H), 7,71 (s, 2H), 7,31—7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,54—6,52 (m, 1H), 5,12—5,08 (m, 1H), 4,54—4,43 (m, 5H), 4,32—4,28 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,95—2,80 (m, 3H), 2,68—2,61 (m, 3H), 2,57—2,50 (m, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (s, 7H), 1,58—1,56 (m, 6H), 1,02—0,99 (m, 2H).	A	A
443	865,43	865,25	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03—7,91 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,45—7,39 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,14—5,08 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45—4,24 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,99—2,86 (m, 5H), 2,73—2,62	B	A

					(m, 6H), 2,55—2,54 (m, 2H), 2,42—2,27 (m, 2H), 2,08—1,97 (m, 1H), 1,80 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,58 (d, $J = 12$ Гц, 6H), 1,42 (s, 1H), 1,34—1,24 (m, 3H).				
444	880,40	880, 40	882,40		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08—7,93 (m, 3H), 7,86 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,79 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 3,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 5H), 3,48 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,02 (d, $J = 11,3$ Гц, 4H), 1,86 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,74 (s, 8H), 1,57 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,54—1,32 (m, 2H).		B	A	
445	880,40	880, 30	882,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,73—7,62 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,10—5,03 (m, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,69 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,51 (s, 5H), 3,09 (m, 3H), 2,98—2,80 (m, 2H), 2,68 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 2,62 (s, 4H), 2,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 5H), 2,56—2,54 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,9$ Гц, 10H), 1,37 (d, $J = 10,5$ Гц, 2H), 1,30—1,26 (m, 1H).		A	A	
446	866,42	866,50	868,50		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05—7,96 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,42—7,14 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (b, 1H), 5,10—5,08 (dd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40—4,31 (m, 1H), 4,30—4,26 (m, 1H), 4,13—4,10 (m, 2H), 3,61—3,56 (m, 1H), 3,26—3,23 (m, 2H), 3,11—2,96 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,61—2,57 (m, 2H), 2,17—2,05 (m, 2H), 1,97—1,96 (m, 1H), 1,85—1,82 (m, 13H), 1,40—1,37 (m, 3H).		A	A	
447	883,45	883, 3			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 14,5$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,81—7,67 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,60 (s, 3H), 2,97 (s, 4H), 2,84—2,66 (m, 3H), 2,31 (d, $J = 6,3$ Гц, 5H), 1,74 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 5H), 1,52 (s, 5H), 1,48 (s, 1H), 1,27—1,08 (m, 2H).		A	B	
448	865,43	865,30			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79—7,69 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,44—7,41 (m, 1H), 7,30—7,28 (m, 1H), 7,16—7,13 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,13—5,07 (m, 1H), 4,53—4,49 (m, 5H), 4,39—4,24 (m, 1H), 3,31—2,96 (m, 9H), 2,85—2,81 (m,		B	A	

449	884,43	884,50	3H), 2,77—2,72 (m, 4H), 2,37—2,66 (m, 1H), 2,00—1,99 (m, 1H), 1,96—1,78 (m, 7H), 1,57—1,55 (m, 8H), 1,28—0,98 (m, 2H). ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,32—7,29 (t, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,48 (b, 1H), 4,87—4,85 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,15—4,13 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,51—3,49 (m, 1H), 3,28—3,26 (m, 2H), 3,08—2,93 (m, 4H), 2,76—2,65 (m, 3H), 2,26—2,22 (m, 3H), 2,11—2,08 (m, 2H), 1,85—1,82 (m, 2H), 1,76—1,62 (m, 6H), 1,56—1,54 (m, 6H), 1,52—1,45 (m, 2H).	B	D
450	871,41	871,30	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,02 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,66—3,56 (m, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,78—2,54 (m, 5H), 2,35 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,17—1,97 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 1,67 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,28 (m, 4H).	A	A
451	879,42	879,25	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 31,8, 3H), 7,71—7,62 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,65—6,62 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,09—5,05 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,74—3,65 (m, 8H), 2,89—2,85 (m, 1H), 2,69 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,12—1,88 (m, 5H), 1,72 (s, 2H), 1,59—1,40 (m, 10H), 1,05—0,88 (m, 2H).	B	A
452	879,42	879,30	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,01 (d, J = 25,2, 3H), 7,74—7,67 (m, 2H), 7,57—7,51 (m, 1H), 7,10—7,04 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,4, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90—3,84 (m, 4H), 3,74—3,65 (m, 8H), 3,64 (s, 4H), 2,90—2,82 (m, 1H), 2,69—2,51 (m, 5H), 2,36 (s, 4H), 2,12—1,70 (m, 7H), 1,70—1,43 (m, 9H), 0,97—0,90 (m, 2H).	A	A
453	872,40	872,15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95—7,94 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,15—7,14 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,74—4,71 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,18—4,14 (m, 1H), 3,60—3,55 (m, 4H), 3,44—3,40 (m, 1H), 2,81—2,66 (m, 7H), 2,23—2,18 (m, 2H), 2,13—1,89 (m, 5H), 1,69—1,64 (m, 2H), 1,60—1,50 (m, 14H).	A	B
454	855,35	855,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05	A	A

					(s, 1H), 7,97—7,94 (m, 2H), 7,71—7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,09—5,06 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,48—4,46 (m, 2H), 3,70—3,62 (m, 8H), 3,25 (s, 3H), 2,90—2,84 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,60—2,56 (m, 2H), 2,49—2,40 (m, 4H), 2,33—2,21 (m, 2H), 2,03—2,00 (m, 1H), 1,84—1,78 (m, 3H), 1,34—1,31 (m, 2H).				
455	787,23	787,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,91 (m, 2H), 7,79—7,70 (m, 2H), 7,52—7,50 (m, 1H), 7,50—7,43 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,09—5,07 (m, 1H), 4,51—4,43 (m, 5H), 4,40—4,26 (m, 1H), 4,21—4,16 (m, 1H), 4,14—4,05 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,99—2,82 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,59—2,49 (m, 2H), 2,04—1,91 (m, 3H), 1,76—1,69 (m, 1H), 1,56—1,43 (m, 2H).	A	C		
456	870,36	870,20	872,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03—7,95 (m, 3H), 7,82 (d, J=8,41 Гц, 1H), 7,45—7,34 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,15—5,09 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24—4,07 (m, 5H), 3,57 (s, 1H), 3,34—3,21 (m, 3H), 3,02—2,85 (m, 2H), 2,68—2,63 (m, 5H), 2,38—2,34 (m, 5H), 2,06—2,03 (m, 1H), 1,86—1,82 (m, 2H), 1,58—1,56 (m, 7H), 1,39 (s, 2H).		D		
457	870,36	870,15			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,35—5,09 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,10—4,06 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,34—3,24 (m, 2H), 3,07—2,89 (m, 3H), 2,68—2,63 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,06—2,03 (m, 1H), 1,91—1,70 (m, 4H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,40—1,37 (m, 2H), 1,20—1,67 (m, 2H).		D		
458	870,36	870,35			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26—4,03 (m, 5H), 3,58 (s, 1H), 3,28—3,18 (m, 4H), 2,96—2,76 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,59—2,52 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,95—1,83 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,38 (s, 2H).	A	C		
459	870,36	870,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36—7,33 (m,		D		

465	833,32	833,40			(s, 1H), 5,34—5,20 (b, 1H), 5,14—5,12 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,11—4,07 (m, 2H), 4,02—3,95 (m, 1H), 3,75—3,70 (m, 1H), 3,35—3,30 (m, 8H), 2,97—2,94 (m, 1H), 2,77—2,73 (m, 4H), 2,36—2,23 (m, 2H), 2,16—1,95 (m, 3H), 1,95—1,90 (m, 2H), 1,61—1,60 (m, 7H), 1,49—1,41 (m, 2H). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,85 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96—7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J=11,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=9 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,65 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73—3,64 (m, 8H), 3,38 (s, 1H), 2,73—2,671 (m, 6H), 2,40 (s, 4H), 2,27—2,01 (m, 5H), 1,84—1,80 (m, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,37—1,19 (m, 2H).	B	A
466	861,37	861,35			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,76—7,65 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,70—6,61 (m, 2H), 5,45—5,13 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,51—4,48 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,91—2,71 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,54 (d, J = 3,6 Гц, 4H), 2,53 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,19—2,00 (m, 2H), 1,95—1,75 (m, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,04 (s, 2H).	B	A
467	832,33	832,40	834,40		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56—8,55 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78—7,75 (m, 1H), 7,49—7,46 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,78—4,76 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,51—4,47 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,97—2,94 (m, 2H), 2,87—2,83 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,49—2,46 (m, 1H), 2,17—1,91 (m, 6H), 1,77—1,72 (m, 7H), 1,04—1,00 (m, 2H).	C	B
468	861,37	871,30			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82—7,73 (m, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,80—4,66 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,71 (d, J = 12,3 Гц, 8H), 3,60 (s, 4H), 2,79—2,67 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 2,05—1,89 (m, 4H), 1,80 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,34 (s, 4H), 0,91 (s, 6H).	A	A
469	717,14	717,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,85—7,81 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,63 (s, 1H), 2,17 (m, 2H),	C	B

470	703,11	703,10	2,10—2,01 (m, 1H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06—7,99 (m, 3H), 7,84—7,80 (m, 2H), 7,69 (d, J=9,2 Гц 1H), 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,29—7,26 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,13—5,08 (m, 1H), 4,77—4,74 (m, 2H), 4,57—4,51 (m, 4H), 3,06 (s, 6H), 2,89—2,84 (m, 1H), 2,67 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,51—2,50 (m, 1H), 2,18—2,16 (m, 1H), 2,05—2,03 (m, 1H).	C	B
471	870,36	870,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,91 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,60—5,15 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,14—4,07 (m, 4H), 3,59 (s, 1H), 3,30—3,19 (m, 4H), 2,98—2,87 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29—2,20 (m, 1H), 2,02—1,94 (m, 1H), 1,92—1,86 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,39—1,30 (m, 2H).	C	B
472	870,36	870,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99—7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,45—5,19 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,95—2,81 (m, 1H), 2,68—2,51 (m, 6H), 2,41 (s, 1H), 2,19—2,06 (m, 4H), 2,05—1,90 (m, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,70 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,40 (d, J = 9,9 Гц, 2H).		
473	861,37	861,40	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,65 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,73—2,67 (m, 5H), 2,40 (s, 5H), 2,22—1,84 (m, 5H), 1,84—1,80 (m, 3H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,29—1,24 (m, 3H).	B	A
474	759,17	759,25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,67—3,56 (m, 8H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,65—2,52 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,10—2,01 (m, 1H).	C	C
475	745,15	745,20	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,1 Гц, 2H) 7,81—7,66 (m, 3H), 7,41 (d, J=1,8 Гц 1H),	A	D

					7,29—7,26 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,13—5,08 (m, 1H), 4,77—4,74 (m, 2H), 4,57—4,51 (m, 4H), 3,61—3,60 (s, 8H), 2,87—2,84 (m, 1H), 2,66—2,53 (m, 5H), 2,05—2,04 (m, 1H).				
476	870,36	870,30			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,80—7,77 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,12—5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20—4,18 (m, 5H), 3,57 (s, 1H), 3,32—3,24 (m, 2H), 3,06—2,78 (m, 2H), 2,67—2,66 (m, 5H), 2,41 (s, 6H), 2,01 (s, 1H), 1,88—1,81 (m, 2H), 1,56 (d, J=6,9 Гц, 7H), 1,447—1,29 (m, 2H).		C	B	
477	870,36	870,30			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,80—7,77 (m, 1H), 7,69—7,63 (m, 3H), 7,47 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,10—5,04 (m, 1H), 4,66—4,64 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09—4,05 (m, 2H), 3,74—3,70 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,10—2,82 (m, 4H), 3,06—2,78 (m, 2H), 2,67—2,65 (m, 3H), 2,49 (s, 4H), 2,26—1,87 (m, 6H), 1,56 (d, J=6,9 Гц, 7H), 1,45—1,33 (m, 2H), 0,28—1,21 (m, 1H).		C	B	
478	870,36	870,30	872,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,91 (m, 2H), 7,80—7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,50—7,42 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,24—5,20 (b, 1H), 5,14—5,11 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09—3,98 (m, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,28—3,24 (m, 3H), 2,97—2,74 (m, 8H), 2,33—2,31 (m, 2H), 2,26—1,95 (m, 6H), 1,84—1,81 (m, 2H), 1,75—1,70 (m, 1H), 1,58—1,54 (m, 6H), 1,40—1,37 (m, 2H).			D	
479	870,36	870,30	872,30		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95—7,91 (m, 2H), 7,80—7,77 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,52—7,45 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,12—5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,14—4,09 (m, 5H), 3,60 (s, 1H), 3,28—3,24 (m, 4H), 2,90—2,87 (m, 2H), 2,68—2,66 (m, 4H), 2,33—2,31 (m, 3H), 2,04—1,93 (m, 6H), 1,58—1,54 (m, 7H), 1,40—1,37 (m, 2H).			D	
480	858,37	858,35			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,853 (s, 1H), 8,818 (s, 1H), 8,56—8,54 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94—7,93 (m, 2H), 7,79—7,68 (m, 1H), 7,76—7,75 (m, 1H), 7,48—7,46 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98—6,96 (m, 2H), 4,94—4,90 (m, 2H), 4,86—4,83 (m, 1H), 4,57—4,50 (m, 4H),		C	B	

481	861,37	861,35			3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,94—2,90 (m, 4H), 2,84—2,78 (m, 5H), 2,65—2,64 (m, 3H), 2,49—2,48 (m, 1H), 2,23—1,89 (m, 4H), 1,84—1,78 (m, 6H), 1,49—1,35 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89—6,86 (m, 1H), 4,76—4,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,78 (s, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,54 (s, 4H), 2,16—1,94 (m, 2H), 1,72—1,50 (m, 3H), 1,32—1,20 (m, 3H), 0,90 (s, 6H).	A	A
482	836,35	858,35			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,06—7,95 (m, 2H), 7,86—7,84 (m, 1H), 7,79—7,77 (m, 2H), 7,76—7,75 (m, 1H), 7,50—7,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,17—5,16 (m, 1H), 4,96—4,88 (m, 1H), 4,61—4,58 (m, 2H), 3,94—3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,96—2,92 (m, 4H), 2,90—2,86 (m, 4H), 2,81—2,74 (m, 4H), 2,55—2,52 (m, 1H), 2,32—2,28 (m, 1H), 2,06—1,94 (m, 3H), 1,81—1,56 (m, 5H), 1,40—1,34 (m, 5H), 1,341,30 (m, 1H).	B	A
483	879,42	879,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04—7,91 (m, 3H), 7,75—7,63 (m, 3H), 7,39—7,22 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 12,9 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75—3,40 (m, 8H), 2,99—2,76 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 2,64—2,52 (m, 6H), 2,09—1,86 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 9H), 1,52—1,40 (m, 4H).	B	A
484	879,42	879,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10—7,99 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,77—7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,0, 10,4 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,66—3,51 (m, 5H), 3,27 (br s, 3H), 2,97—2,77 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 2,56—2,53 (m, 5H), 2,46—2,41 (m, 2H), 2,06—1,93 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 8H), 1,51—1,41 (m, 4H).	B	A
485	867,36	867,25	869,25		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,75—7,64 (m, 3H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,11—5,05 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,78—3,61 (m, 6H), 2,92—2,80 (m, 3H), 2,72—2,52 (m, 8H), 2,03—2,00 (m, 1H), 1,90—1,74 (m, 4H), 1,49—1,23 (m, 9H), 0,94 (s, 6H).	B	A
486	870,36	870,35			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03		D

487	870,36	870,35	<p>(s, 1H), 7,95—7,93 (m, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,81—7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,10—5,05 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21—4,06 (m, 5H), 3,56 (s, 1H), 3,26—3,16 (m, 3H), 3,00 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,91—2,80 (m, 1H), 2,79—2,69 (m, 4H), 2,66—2,53 (m, 1H), 2,49—2,31 (m, 5H), 2,02—1,97 (m, 1H), 1,90—1,82 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 8H), 1,41—1,35 (m, 2H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96—7,93 (m, 2H), 7,79—7,77 (m, 1H), 7,68—7,63 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,09—5,04 (m, 1H), 4,66—4,61 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,05—4,01 (m, 2H), 3,73—3,70 (m, 2H), 3,33—3,24 (m, 3H), 3,09—3,04 (m, 1H), 3,02—2,98 (m, 1H), 2,98—2,84 (m, 1H), 2,66—2,61 (m, 3H), 2,55—2,50 (m, 1H), 2,25—2,20 (m, 3H), 2,03—1,98 (m, 1H), 1,95—1,82 (m, 3H), 1,78—1,72 (m, 1H), 1,67—1,45 (m, 6H), 1,42—1,29 (m, 3H), 1,27—1,09 (m, 2H).</p>	D	
488	864,40	864,35	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 11,12 (s, 1H), 8,82—8,13 (m, 1H), 8,05—8,04 (m, 1H), 7,96—7,95 (m, 2H), 7,85—7,84 (m, 1H), 7,78—7,67 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,16—5,15 (m, 1H), 4,95—4,88 (m, 2H), 4,58—4,53 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,88—2,80 (m, 2H), 2,67—2,65 (m, 4H), 2,51—2,50 (m, 4H), 2,45—2,35 (m, 1H), 2,10—1,95 (m, 2H), 1,90—1,82 (m, 4H), 1,80—1,75 (m, 2H), 1,58—1,55 (m, 6H), 1,45—1,38 (m, 2H), 1,35—1,30 (m, 1H), 1,11—1,10 (m, 2H), 0,89—0,87 (m, 1H).</p>	B	A
489	893,44	893,35	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,94 (m, 2H), 7,74—7,70 (m, 2H), 7,67—7,61 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80—6,78 (m, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,54—4,47 (m, 4H), 3,44—3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,88—2,80 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,60—2,50 (m, 2H), 2,42—2,30 (m, 4H), 2,14—2,04 (m, 2H), 2,01—1,99 (m, 1H), 1,98—1,87 (m, 3H), 1,85—1,71 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 13,6$ Гц, 10H), 1,02—0,98 (m, 2H).</p>	B	A
490	893,44	893,35	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69—7,63 (m, 2H), 7,30—7,21 (m, 2H), 7,11—7,03 (m, 1H), 5,08—5,04 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04—4,01 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,01—2,83 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,60—2,56 (m, 2H), 2,54—2,50 (m, 2H), 2,47—2,00 (m, 7H), 1,79 (s, 5H),</p>	B	A

491	799,24	799,15		1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 10H), 1,19—1,01 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,82—7,69 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 21,5, 8,3$ Гц, 3H), 7,11 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J = 12,7, 5,4$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,60—4,45 (m, 7H), 4,32 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 9,7, 5,6$ Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,96 (q, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,93—2,80 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,58 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,50 (t, $J = 9,8$ Гц, 2H).	A	D
492	799,33	799,40		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73—7,70 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45—7,26 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,47—4,43 (m, 3H), 3,90—3,85 (m, 2H), 3,29 (s, 9H), 2,87—2,77 (m, 3H), 2,62—2,52 (m, 4H), 2,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,04—2,02 (m, 1H), 1,77—1,68 (m, 5H), 1,15 (s, 6H), 1,09—1,00 (m, 2H).	B	C
493	840,38	840,40		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70—7,64 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33—7,25 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,16—4,08 (m, 3H), 3,90—3,85 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,21—3,15 (m, 7H), 2,87—2,83 (m, 1H), 2,62—2,55 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24—2,17 (m, 2H), 2,04—2,00 (m, 1H), 1,81—1,68 (m, 11H), 1,36—1,33 (m, 2H), 1,17 (s, 7H).	C	B
494	893,44	893,45		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03—7,94 (m, 3H), 7,74—7,63 (m, 3H), 7,31—7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,09—5,03 (m, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,65—3,41 (m, 4H), 2,94—2,79 (m, 3H), 2,73—2,58 (m, 5H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,03—1,99 (m, 1H), 1,78—1,74 (m, 3H), 1,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 13H), 1,26—0,99 (m, 3H).	B	A
495	907,47	907,50	909,50	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69—7,65 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,30 (b, 1H), 5,08—5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48—4,44 (m, 2H), 3,39—3,21 (m, 6H), 3,08—2,93 (m, 7H), 2,72 (s, 3H), 2,68—2,66 (m, 2H), 2,21—1,95 (m, 2H), 1,85—1,62 (m, 7H), 1,60—1,55 (m, 7H), 1,53—1,51 (m, 2H), 1,32—1,10 (m, 2H).	B	A
496	907,47	907,35	909,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H),	B	A

					8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69—7,67 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,06—5,04 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,11—4,08 (m, 3H), 3,73—3,67 (m, 5H), 3,41—3,38 (m, 2H), 3,12—2,97 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,50—2,49 (m, 2H), 2,20—2,01 (m, 2H), 1,91—1,81 (m, 4H), 1,65—1,57 (m, 9H), 1,40—1,39 (m, 2H), 1,28—1,27 (m, 2H).				
497	825,41	825,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73—7,68 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,63—4,94 (m, 1H), 4,54—4,48 (m, 4H), 3,65 (t, J = 6,4 Гц, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,84 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 2,68—2,65 (m, 5H), 2,45—2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,17 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,83—1,73 (m, 5H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 10H), 1,05—1,00 (m, 2H).	C	A		
498	785,35	786,70			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05—7,99 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74—7,65 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,41 (m, 3H), 2,88—2,72 (m, 4H), 2,70—2,64 (m, 5H), 2,60 (s, 2H), 2,35 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,71 (d, J=11,6 Гц, 3H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,99 (d, J=10,8 Гц, 2H).		D		
499	894,43	894,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73—7,66 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 7,6, 10,8 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,47—3,37 (m, 3H), 3,29 (d, J = 3,6 Гц, 6H), 2,97—2,75 (m, 5H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,58 (d, J = 18,4 Гц, 1H), 2,42 (s, 4H), 2,34—2,24 (m, 2H), 2,06—1,97 (m, 1H), 1,75—1,65 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 7H), 1,11—0,95 (m, 2H).	A	A		
500	865,39	865,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,94 (m, 2H), 7,69—7,62 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,22—3,16 (m, 5H), 2,93—2,78 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,60—2,56 (m, 1H), 2,34 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,17 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,01—	B	A		

501	865,39	865,30		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98—7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,06 (dd, $J = 12,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,54—3,46 (m, 8H), 2,84—2,78 (m, 3H), 2,66 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,60—2,53 (m, 3H), 2,15 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,02—1,98 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 12,0$ Гц, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,10—1,04 (m, 2H).</p>	B	A
502	865,39	865,10		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,77—7,66 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,04 (dd, $J = 5,6, 12,8$ Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (br d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 4,22—4,03 (m, 4H), 3,32—3,31 (m, 4H), 2,95—2,77 (m, 3H), 2,74—2,62 (m, 5H), 2,27 (br d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,09—1,94 (m, 3H), 1,83—1,66 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,13—0,94 (m, 2H).</p>	B	A
503	881,39	881,40		<p>^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06—7,97 (m, 3H), 7,75—7,65 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,64—4,59 (m, 4H), 4,28—4,24 (m, 4H), 3,71—3,65 (m, 6H), 2,99—2,83 (m, 4H), 2,68—2,62 (m, 5H), 2,41 (s, 4H), 2,22 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,07—2,00 (m, 3H), 1,85—1,81 (m, 3H), 1,34—1,31 (m, 2H).</p>	A	A
504	813,27	813,35		<p>^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,80—7,75 (m, 2H), 7,49—7,44 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,10—5,04 (m, 1H), 4,61—4,52 (m, 5H), 4,34—4,06 (m, 7H), 3,01—2,88 (m, 4H), 2,67—2,49 (m, 5H), 1,99 (s, 5H), 1,80—1,33 (m, 3H).</p>	A	C
505	799,33	799,35		<p>^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 11,09 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70—7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45—7,24 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90—3,85 (m, 2H), 3,71—3,62 (m, 6H), 2,90—2,82 (m, 3H), 2,62—2,56 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 2,08—2,04 (m, 1H), 1,87—1,1,72 (m, 5H), 1,40—1,29 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).</p>	B	C

506	893,44	893,45	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03—7,94 (m, 3H), 7,65—7,60 (m, 3H), 7,31—7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,09—5,03 (m, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,94—2,79 (m, 3H), 2,68—2,66 (m, 6H), 2,37 (s, 2H), 2,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,03—1,99 (m, 1H), 1,67—1,48 (m, 16H), 1,16—0,99 (m, 2H).	B	A
507	893,44	893,45	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03—7,94 (m, 3H), 7,74—7,63 (m, 3H), 7,31—7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,09—5,03 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,04—4,00 (m, 2H), 3,71—3,69 (m, 2H), 3,58—3,56 (m, 2H), 2,94—2,69 (m, 3H), 2,69—2,67 (m, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,23 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,03—1,99 (m, 1H), 1,78—1,63 (m, 3H), 1,63—1,60 (m, 13H), 1,26—1,02 (m, 3H).	A	A
508	893,44	893,45	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92—7,91 (m, 3H), 7,71—7,67 (m, 3H), 7,34—7,30 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,30—5,03 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71—3,56 (m, 6H), 2,86—2,85 (m, 3H), 2,68—2,66 (m, 5H), 2,37—2,27 (m, 4H), 2,03—1,63 (m, 3H), 1,61—1,51 (m, 13H), 1,41—1,32 (m, 3H).	A	A
509	855,44	855,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,09—6,04 (m, 1H), 4,57—4,47 (m, 4H), 3,80—3,76 (m, 3H), 3,49 (br s, 1H), 3,30—3,21 (m, 6H), 3,14—3,08 (m, 2H), 2,86 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,71—2,59 (m, 6H), 2,42 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 1,84 (br t, J=6,8 Гц, 3H), 1,76 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 10H), 1,04 (br d, J=11,2 Гц, 2H).		D
510	865,39	865,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,06 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99—7,88 (m, 2H), 7,75—7,66 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,56—4,43 (m, 4H), 4,05—3,87 (m, 4H), 3,34—3,32 (m, 4H), 2,93—2,75 (m, 3H), 2,74—2,62 (m, 5H), 2,60—2,54 (m, 1H), 2,28—2,19 (m, 2H), 2,11—1,95 (m, 3H), 1,76 (br d, J = 11,6 Гц, 3H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,12—0,93 (m, 2H).	B	A
511	865,39	865,10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07—7,96 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,73—7,62 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 5,6, 7,6 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,09 (dd,	A	A

					$J = 5,6, 12,8 \Gamma_{\text{H}}, 4,55 \text{ (s, 2H)}, 3,99\text{---}3,88 \text{ (m, 4H)}, 3,75\text{---}3,63 \text{ (m, 3H)}, 2,95\text{---}2,81 \text{ (m, 4H)}, 2,78 \text{ (br s, 2H)}, 2,67 \text{ (d, } J = 4,8 \Gamma_{\text{H}}, 3\text{H)}, 2,63\text{---}2,57 \text{ (br d, } J = 8,0 \Gamma_{\text{H}}, 2\text{H)}, 2,39\text{---}2,33 \text{ (m, 2H)}, 2,11\text{---}2,00 \text{ (m, 3H)}, 1,83 \text{ (br d, } J = 10,8 \Gamma_{\text{H}}, 2\text{H)}, 1,70\text{---}1,61 \text{ (m, 1H)}, 1,57 \text{ (d, } J = 6,8 \Gamma_{\text{H}}, 6\text{H)}, 1,39\text{---}1,26 \text{ (m, 2H)}$				
512	893,44	893,35			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-d}_6 \text{ ppm): } \delta 11,06 \text{ (s, 1H)}, 8,80 \text{ (s, 1H)}, 8,02\text{---}7,93 \text{ (m, 2H)}, 7,82\text{---}7,71 \text{ (m, 2H)}, 7,69\text{---}7,53 \text{ (m, 1H)}, 7,3\text{---}7,27 \text{ (m, 1H)}, 7,12\text{---}7,08 \text{ (m, 2H)}, 7,01 \text{ (s, 1H)}, 5,08\text{---}5,03 \text{ (m, 1H)}, 4,53\text{---}4,47 \text{ (m, 4H)}, 3,60 \text{ (m, 2H)}, 3,44\text{(s,3H)}, 2,90\text{---}2,80 \text{ (m, 3H)}, 2,79\text{---}2,67 \text{ (m, 3H)}, 2,60\text{---}2,53 \text{ (m, 2H)}, 2,50\text{---}2,32 \text{ (m, 4H)}, 2,22\text{---}2,14 \text{ (m, 2H)}, 2,07\text{---}1,98 \text{ (m, 1H)}, 1,91\text{---}1,72 \text{ (m, 5H)}, 1,71\text{---}1,49 \text{ (m, 10H)}, 1,17\text{---}0,95 \text{ (m, 2H)}$		B	A	
513	893,44	893,40			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-d}_6 \text{ ppm): } \delta 11,09 \text{ (s, 1H)}, 8,75 \text{ (s, 1H)}, 8,10 \text{ (s, 1H)}, 8,02\text{---}7,99 \text{ (m, 2H)}, 7,84 \text{ (s, 1H)}, 7,69\text{---}7,65 \text{ (m, 2H)}, 7,33\text{---}7,30 \text{ (m, 2H)}, 7,15\text{---}7,06 \text{ (m, 1H)}, 5,10\text{---}5,06 \text{ (m, 2H)}, 4,53 \text{ (s, 2H)}, 3,66\text{---}3,60 \text{ (m, 3H)}, 3,54\text{---}3,50 \text{ (m, 3H)}, 2,90\text{---}2,83 \text{ (m, 3H)}, 2,81\text{---}2,54 \text{ (m, 6H)}, 2,50\text{---}2,03 \text{ (m, 4H)}, 2,01\text{---}1,96 \text{ (m, 2H)}, 1,91\text{---}1,71 \text{ (m, 5H)}, 1,57 \text{ (d, } J = 6,0 \Gamma_{\text{H}}, 9\text{H)}, 1,38\text{---}1,15 \text{ (m, 3H)}$		A	A	
514	879,42	879,30			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-d}_6 \text{ ppm): } \delta 11,07 \text{ (s, 1H)}, 8,80 \text{ (s, 1H)}, 8,09\text{---}7,91 \text{ (m, 3H)}, 7,71\text{---}7,64 \text{ (m, 3H)}, 7,31\text{---}7,20 \text{ (m, 2H)}, 7,02 \text{ (s, 1H)}, 5,12\text{---}5,05 \text{ (m, 1H)}, 4,53 \text{ (s, 2H)}, 3,98\text{---}3,90 \text{ (m, 2H)}, 3,77\text{---}3,68 \text{ (m, 2H)}, 3,61\text{---}3,53 \text{ (m, 2H)}, 3,12\text{---}3,04 \text{ (m, 2H)}, 2,94\text{---}2,82 \text{ (m, 1H)}, 2,71\text{---}2,66 \text{ (m, 4H)}, 2,61\text{---}2,55 \text{ (m, 3H)}, 2,51\text{---}2,45 \text{ (m, 2H)}, 2,30\text{---}2,24 \text{ (m, 1H)}, 2,03\text{---}1,95 \text{ (m, 1H)}, 1,97\text{---}1,80 \text{ (m, 2H)}, 1,64\text{---}1,55 \text{ (m, 9H)}, 1,54\text{---}1,45 \text{ (m, 6H)}$		C	A	
515	879,42	879,25			$^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-d}_6 \text{ ppm): } \delta 11,06 \text{ (s, 1H)}, 8,81 \text{ (s, 1H)}, 8,04 \text{ (s, 1H)}, 7,97 \text{ (s, 2H)}, 7,70 \text{ (s, 2H)}, 7,62 \text{ (s, 1H)}, 7,02 \text{ (s, 1H)}, 6,91 \text{ (s, 1H)}, 6,79 \text{ (s, 1H)}, 5,50\text{---}5,10 \text{ (m, 1H)}, 5,05 \text{ (s, 1H)}, 4,59\text{---}4,52 \text{ (m, 4H)}, 3,45 \text{ (s, 3H)}, 2,97\text{---}2,76 \text{ (m, 2H)}, 2,67 \text{ (s, 3H)}, 2,63\text{---}2,51 \text{ (m, 3H)}, 2,48 \text{ (s, 4H)}, 2,00 \text{ (s, 1H)}, 1,89\text{---}1,76 \text{ (m, 4H)}, 1,66\text{---}1,56 \text{ (m, 11H)}, 1,44\text{---}1,31 \text{ (m, 2H)}, 1,23 \text{ (s, 1H)}$		A	B	
516	879,42	879,30			$^1\text{H ЯМР (300 МГц, DMSO-d}_6 \text{ ppm): } \delta 11,06 \text{ (s, 1H)}, 8,83 \text{ (s, 1H)}, 8,04\text{---}7,95 \text{ (m, 3H)}, 7,69\text{---}7,62 \text{ (m, 3H)}, 7,30\text{---}7,21 \text{ (m, 2H)}, 7,04 \text{ (s, 1H)}, 5,08\text{---}5,07 \text{ (m, 1H)}, 5,04\text{---}5,02 \text{ (m, 1H)}, 4,55 \text{ (s, 2H)}, 3,62 \text{ (s, 4H)}$		B	A	

517	879,42	879,30			3,44—3,32 (m, 4H), 2,88—2,84 (m, 1H), 2,69—2,66 (m, 5H), 2,60—2,30 (m, 7H), 2,02—1,93 (m, 3H), 1,65—1,57 (m, 12H). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69—7,64 (m, 3H), 7,33—7,29 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,12—5,09 (m, 1H), 5,07—5,06 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,32—3,13 (m, 5H), 2,93—2,92 (m, 1H), 2,87—2,83 (m, 5H), 2,68—2,30 (m, 6H), 2,03—1,97 (m, 3H), 1,98—1,75 (m, 2H), 1,55—1,46 (m, 8H), 1,40—1,38 (m, 2H).	A	A
518	895,42	895,50			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ: 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,90 (m, 2H), 7,78—7,65 (m, 3H), 7,50—7,30 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,50—5,00 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,30—4,05 (m, 3H), 3,60—3,50 (m, 1H), 3,30—3,15 (m, 8H), 3,00—2,80 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,64—2,52 (m, 3H), 2,31—2,11 (m, 3H), 2,09—1,94 (m, 3H), 1,90—1,79 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,30 (m, 2H).	A	B
519	865,39	865,10			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ: 11,08 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,28—7,90 (m, 3H), 7,83 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,73—7,60 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (br s, 1H), 5,63—5,18 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,76—3,61 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51—3,43 (m, 2H), 3,20—3,07 (m, 4H), 2,94—2,77 (m, 3H), 2,73—2,64 (m, 3H), 2,60—2,53 (m, 2H), 2,35 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,19—1,94 (m, 3H), 1,87—1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,50—1,40 (m, 1H), 1,36—1,20 (m, 2H).	A	A
520	879,42	879,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03—7,91 (m, 3H), 7,92—7,69 (m, 3H), 7,38—7,31 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,11—5,06 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,74—3,55 (m, 7H), 2,95—2,84 (m, 4H), 2,74—2,57 (m, 6H), 2,54—2,47 (m, 2H), 2,23—2,14 (m, 2H), 2,09—1,97 (m, 1H), 1,96—1,89 (m, 2H), 1,65—1,46 (m, 12H).	C	A
521	879,42	879,30			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04—7,96 (m, 3H), 7,76—7,63 (s, 3H), 7,31—7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,12—5,03 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,03—2,97 (m, 3H), 2,95—2,88 (m, 2H), 2,71—2,65 (m, 10H), 2,02—1,99 (m, 2H), 1,96—1,86 (m, 2H), 1,67—1,56 (m, 13H), 1,41—1,33 (m, 3H).	B	A
522	907,47	907,50	909,50		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91		

					(s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69—7,65 (m, 3H), 7,34—7,32 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,30 (b, 1H), 5,08—5,05 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,47—4,43 (m, 2H), 3,41—3,28 (m, 6H), 3,10—2,84 (m, 7H), 2,68—2,66 (m, 3H), 2,57—2,54 (m, 2H), 2,04—1,96 (m, 2H), 1,91—1,85 (m, 6H), 1,53—1,51 (m, 10H), 1,32—1,10 (m, 2H).				
523	851,36	851,35			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ: 11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05—7,95 (m, 3H), 7,69—7,64 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,62—6,59 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,08—5,02 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,90—2,82 (m, 1H), 2,2,67—2,58 (m, 4H), 2,55—2,33 (m, 9H), 2,11—1,92 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H).	B	A		
524	894,43	894,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,96 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73—7,63 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,67—3,56 (m, 9H), 3,08 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,98—2,79 (m, 4H), 2,76—2,69 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 2,58—2,52 (m, 3H), 2,42—2,31 (m, 4H), 2,07—1,97 (m, 1H), 1,82 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,47—1,32 (m, 2H).	B	A		
525	895,42	895,10			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,09 (s, 1H), 8,88—8,80 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02—7,96 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73—7,61 (m, 3H), 7,36—7,26 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58—4,50 (m, 2H), 4,19 (quin, J = 6,0 Гц, 1H), 4,15—4,04 (m, 2H), 3,46—3,42 (m, 3H), 3,22 (t, J = 10,0 Гц, 3H), 2,98—2,90 (m, 2H), 2,89—2,75 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,63—2,55 (m, 1H), 2,55—2,51 (m, 1H), 2,48—2,38 (m, 2H), 2,26—2,16 (m, 1H), 2,05—1,96 (m, 1H), 1,87—1,69 (m, 4H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,43—1,29 (m, 4H).	B	A		
526	895,42	895,20			¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,28—8,22 (m, 1H), 8,06—8,01 (m, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,72—7,59 (m, 3H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22—4,05 (m, 3H), 3,88—3,77 (m, 2H), 3,61—3,51 (m, 5H), 3,15—3,01 (m, 3H), 2,88 (ddd, J = 5,2, 14,0, 17,2 Гц, 1H), 2,77 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,58—2,52 (m, 1H), 2,48—2,44 (m, 1H), 2,30—2,23 (m, 1H), 2,05—1,96 (m, 1H), 1,86—1,76 (m, 2H), 1,74—1,64 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц,	B	A		

527	879,42	879,45		6H), 1,42—1,32 (m, 2H), 1,27—1,16 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94—7,94 (m, 2H), 7,74—7,70 (m, 2H), 7,67—7,61 (m, 1H), 7,34—7,27 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80—6,78 (m, 1H), 5,07—5,03 (m, 1H), 4,54—4,47 (m, 4H), 3,44—3,41 (m, 2H), 3,25(s,2H),2,88—2,80 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,60—2,50(m,2H),2,42—2,30(m,4H),2,14—2,04(m,2H),2,01—1,99(m,1H),1,98—1,87(m,3H),1,85—1,71(m,3H),1,56 (d, J = 13,6 Гц, 10H), 1,02—0,98 (m, 2H).	B	A
528	879,42	879,25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,56—7,53 (s, 1H), 7,33—7,24 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,60—5,10(s, 1H), 5,08—5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,42(s, 2H), 2,98—2,83 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,02(s, 1H), 1,80 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 1,57—1,40 (m, 12H), 1,43—1,32 (m, 2H).	B	B
529	851,36	851,35		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04—7,95 (m, 3H), 7,70 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,57—7,52 (m, 1H), 7,11—7,05 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,07—5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 2,88—2,82 (m, 1H), 2,69—2,60(m, 4H), 2,57—2,28 (m, 10H), 2,01—1,85 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H).	B	A
530	815,37	815,50		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05—7,91 (m, 3H), 7,75—7,66 (m, 2H), 7,05—6,89 (m, 2H), 6,65—6,57 (m, 2H), 5,57—4,07 (m, 5H), 3,74—3,53 (m, 9H), 2,94—2,53 (m, 11H), 2,31—2,23 (m, 2H), 1,91—1,81 (m, 2H), 1,75—1,71 (m, 3H), 1,59—1,55 (m, 6H), 1,06—0,94 (m, 2H).	B	B
531	895,42	895,50		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,90 (m, 2H), 7,72—7,65 (m, 3H), 7,37—7,30 (m, 1H), 7,27—7,20 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,80—5,10 (m, 1H), 5,10—5,02 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,23—4,05 (m, 3H), 3,70—3,47 (m, 6H), 3,28—3,10 (m, 1H), 2,95—2,75 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,62—2,52 (m, 2H), 2,44—2,37 (m, 4H), 2,25—2,14 (m, 2H), 2,05—1,92 (m, 3H), 1,87—1,75 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,30 (m, 2H).	C	A

532	894,43	894,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,06 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98—7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,86—3,76 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,10 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,94—2,81 (m, 1H), 2,73 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,62—2,53 (m, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,28—2,19 (m, 1H), 2,06—1,96 (m, 1H), 1,73—1,62 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,26—1,16 (m, 2H).	A	A	
533	907,47	907,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03—8,00 (m, 2H), 7,72—7,63 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,06—5,04 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,73—3,67 (m, 6H), 3,42—3,40 (m, 2H), 3,11—3,10 (m, 4H), 2,94—2,88 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,50—2,49 (m, 3H), 2,07—2,02 (m, 2H), 1,91—1,85 (m, 4H), 1,65—1,57 (m, 9H), 1,40—1,39 (m, 4H).	909,30	A	A
534	879,42	879,25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99—7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,83—6,76 (m, 1H), 5,50—5,10 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,45 (s, 4H), 2,98—2,90 (s, 3H), 2,83 (s, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,27 (s, 2H), 2,01—1,90 (m, 4H), 1,77 (d, J = 11,2 Гц, 5H), 1,57 (s, 6H), 1,03 (s, 2H).		A	A
535	815,37	815,50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 10,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,75—7,67 (m, 2H), 7,04—6,89 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 5,64—4,35 (m, 5H), 3,69—3,58 (m, 8H), 2,87—2,81 (m, 3H), 2,75—2,66 (m, 9H), 2,34—2,30 (m, 2H), 1,90—1,81 (m, 2H), 1,77—1,73 (m, 3H), 1,58—1,56 (m, 6H), 1,11—0,92 (m, 2H).		B	B
536	866,37	866,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00—7,95 (m, 1H), 7,94—7,90 (m, 1H), 7,85—7,81 (m, 1H), 7,80—7,70 (m, 3H), 7,47 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,22—4,05 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,27—3,22 (m, 2H), 3,03—2,96 (m, 2H), 2,95—2,86 (m, 1H), 2,85—2,70 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,64—2,53 (m, 2H), 2,08—1,95 (m, 3H), 1,85—1,75 (m, 6H), 1,74—1,60 (m, 2H), 1,45—1,30 (m, 2H).		A	A

537	894,43	894,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,10 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,16—8,10 (m, 1H), 7,99—7,92 (m, 2H), 7,62—7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, J=7,7, 16,5 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,11 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,63 (br s, 2H), 2,95—2,83 (m, 10H), 2,58 (m, 5H), 2,55—2,54 (m, 5H), 2,38 (br s, 1H), 2,15—2,00 (m, 2H), 1,60—1,55 (m, 3H), 1,60—1,55 (m, 3H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,29—1,23 (m, 1H).	C	A
538	893,44	893,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,12 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,86—7,81 (m, 1H), 7,79—7,75 (m, 2H), 7,73—7,66 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,47 (br d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,48 (br d, J = 5,2 Гц, 4H), 2,92—2,77 (m, 8H), 2,68 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,64—2,52 (m, 2H), 2,34 (br d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,11—1,97 (m, 1H), 1,93—1,83 (m, 2H), 1,82—1,74 (m, 2H), 1,73—1,64 (m, 4H), 1,57 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,10—0,95 (m, 2H).	A	A
539	897,41	897,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98—7,91 (m, 2H), 7,72—7,65 (m, 2H), 7,43—7,34 (m, 1H), 7,10—7,05 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,77—5,05 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,15—4,02 (m, 4H), 3,66—3,58 (m, 3H), 2,95—2,80 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,61—2,51 (m, 3H), 2,47—2,42 (m, 2H), 2,40—2,28 (m, 4H), 2,15—2,05 (m, 2H), 2,02—1,85 (m, 3H), 1,75—1,65 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,45—1,37 (m, 1H), 0,97—0,82 (m, 2H).	B	A
540	897,41	897,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,08 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00—7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 2,0, 12,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17—3,72 (m, 4H), 3,63 (br s, 4H), 2,97—2,79 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,63—2,52 (m, 2H), 2,44 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,40—2,29 (m, 4H), 2,11 (br d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,05—1,97 (m, 1H), 1,89 (br d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,72 (br d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,54—1,37 (m, 3H), 1,02—0,81 (m, 2H).	A	A
541	897,41	897,60	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 11,09 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01—7,93 (m, 2H), 7,76—7,66 (m, 2H), 7,47 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95—6,82 (m, 1H), 5,20 (br s, 1H), 5,04 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H),	A	A

					4,55 (s, 2H), 3,92—3,78 (m, 4H), 3,64 (br s, 3H), 2,94—2,80 (m, 1H), 2,68 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,62—2,52 (m, 1H), 2,48—2,42 (m, 2H), 2,41—2,35 (m, 3H), 2,21—2,11 (m, 2H), 2,04—1,97 (m, 1H), 1,89 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,72 (br d, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,62—1,45 (m, 8H), 1,27—1,18 (m, 2H), 0,99—0,88 (m, 2H).			
542	868,39	868,25			¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98—7,96 (m, 2H), 7,74—7,66 (m, 2H), 7,50—7,47 (m, 1H), 7,36—7,32 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,12—5,06 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,43—4,42 (m, 2H), 3,72—3,66 (m, 6H), 2,92—2,84 (m, 3H), 2,74—2,67 (m, 7H), 2,62—2,25 (m, 11H), 2,24—2,03 (m, 1H), 1,92—1,77 (m, 3H), 1,36—1,19 (m, 3H).			
543	865,43	865,20	867,20		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , ppm): δ 10,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02—7,93 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,05—5,00 (m, 2H), 4,53—4,46 (m, 5H), 4,46—4,14 (m, 4H), 3,10—2,83 (m, 9H), 1,98 (s, 4H), 1,88—1,78 (m, 6H), 1,57 (d, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,14—0,85 (m, 3H).			

* Диапазоны EC₅₀ (нМ): A < 10; 10 ≤ B < 50; 50 ≤ C < 100; D > = 100

** Диапазоны D_{МАХ} (%): A > = 70; 50 ≤ B < 70; C < 50

*** Диапазоны IC₅₀ (нМ): A < 10; 10 ≤ B < 50; 50 ≤ C < 100; D > = 100

* Диапазоны EC_{50} (нМ): $A < 10$; $10 \leq B < 50$; $50 \leq C < 100$; $D \geq 100$

** Диапазоны D_{MAX} (%): $A \geq 70$; $50 \leq B < 70$; $C < 50$

*** Диапазоны IC_{50} (нМ): $A < 10$; $10 \leq B < 50$; $50 \leq C < 100$; $D \geq 100$

[001065] 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.

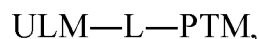
[001066] Содержание всех ссылок, патентов, находящихся на рассмотрении заявок на патент и опубликованных патентов, цитируемых на протяжении данной заявки, таким образом, в выраженной форме включено в данный документ посредством ссылки.

[001067] 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. Бифункциональное соединение, имеющее химическую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер, сольват или полиморф,

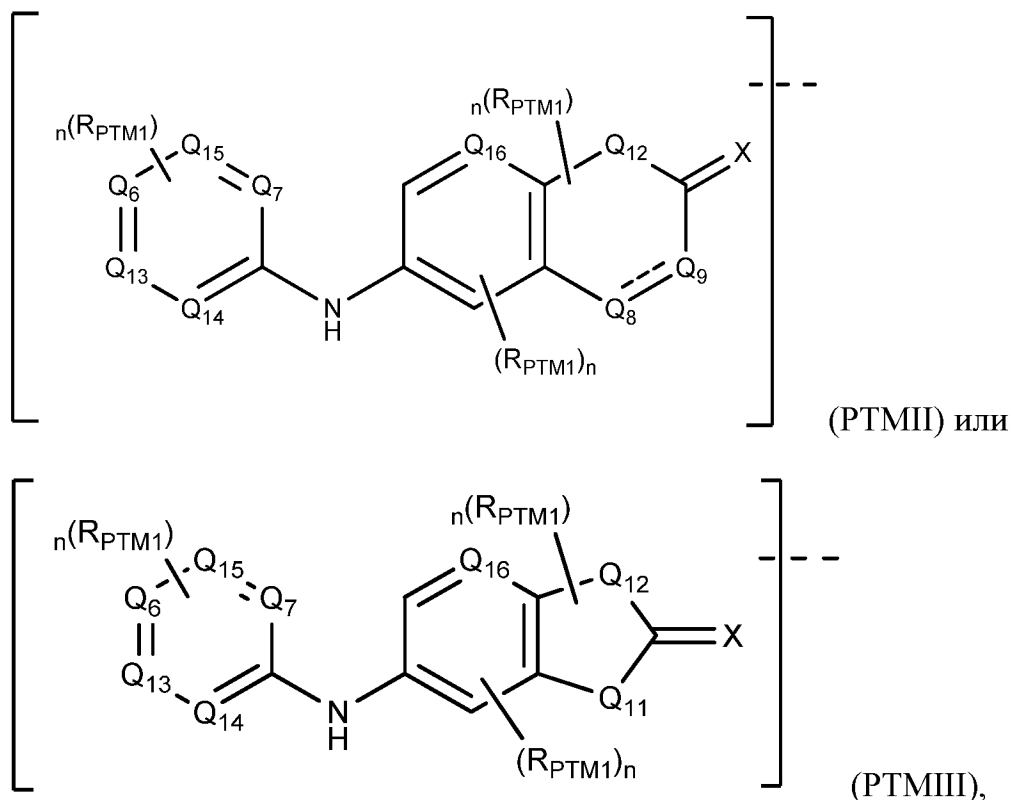
где:

(a) ULM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу, который связывает E3-убиквитинлигазу, выбранную из группы, состоящей из белка фон Гиппеля-Линдау (VLM) и цереблona (CLM);

(b) PTM представляет собой малую молекулу, содержащую фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок 6 В-клеточной лимфомы (BCL6); и

(c) L представляет собой связь или химический линкерный фрагмент, соединяющий ULM и PTM.

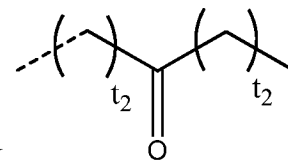
2. Соединение по п. 1, где PTM представлен



где:

каждый R_{RTM1} независимо представляет собой H; галоген (например, Cl или F); -CN; -OH; -NO₂; -NH₂; необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил, или необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, или C1-C8алкил, необязательно замещенный с помощью OH или изопропильной группы); необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил; необязательно замещенный C1-C4алкинил; необязательно замещенный C1-C4алкин; необязательно замещенный линейный или разветвленный гидроксипалкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C7гидроксипалкил); необязательно замещенный алкилциклоалкил (например, включает необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C3-C10циклоалкил или оба); необязательно замещенный алкиларил (например, включает необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил, необязательно замещенный 5—10-членный гетероарил или оба); необязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил, необязательно замещенный 5—10-членный гетероарил или оба); необязательно замещенный алкилгетероарил (например, включает C1-Сбалкил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C4алкилом; 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-CH₂-пиразол-4-ил или их комбинация); необязательно замещенный алкокси (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил или -OCH₃); необязательно замещенный O-гетероциклил (например, включает необязательно замещенный 3—12- или 4—7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный моноциклический или бициклический C₃₋₁₂гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из OH, C1-C5алкила (такого как метил), =O, NH₂ или их комбинацией; или их комбинацию); необязательно замещенный S-гетероциклил (например, включает необязательно замещенный 4—7-членный гетероциклил; необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно

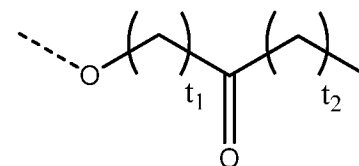
замещенный по меньшей мере одним из C1-C4алкила (такого как метил), =O или их



комбинацией; или их комбинацию); необязательно замещенный

(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом;

$-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$, где каждый из u и v независимо

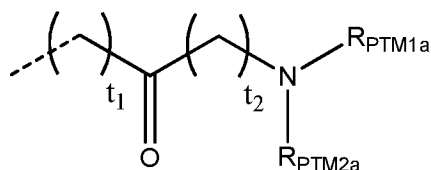


выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный

(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом;

$-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COCH}_3$ или $-\text{OCH}_2(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, где

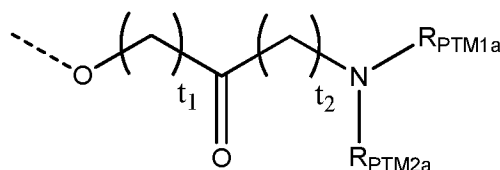
каждый из u , v , w и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно



замещенный

(например, необязательно замещенный

линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{CONHCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);



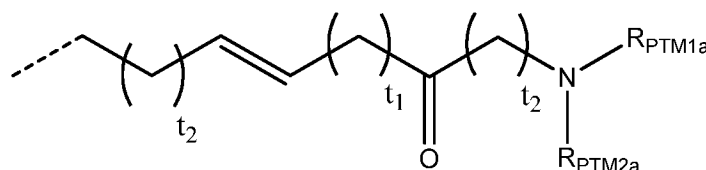
необязательно замещенный

(например,

необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCH}_3$, где каждый из u , v , w и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);

$-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCH}_3$, где каждый из u , v , w и x независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);

необязательно замещенный

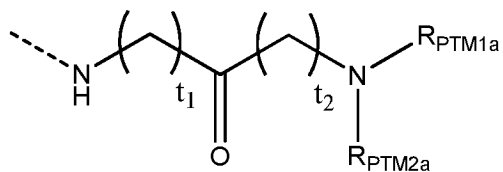


необязательно замещенный

(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом;

$-(\text{CH}_2)_u\text{CHCH}(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{CHCHCONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, 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; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{NH}-$

$\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);

фторалкокси (например, моно-, би- 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 NH₂; или их комбинация); необязательно

замещенный гидроксциклоалкил; необязательно замещенный арил (например,

необязательно замещенный C5-C10арил, необязательно замещенный 5—7-членный

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из галогена или C1-

C3алкила (например, метилом или этилом); или их комбинация), 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 из галогена или C1-C3алкила (например, метилом или этилом); или их

комбинация), необязательно связанный с Q₆, Q₇, Q₈, Q₉, Q₁₁, Q₁₂, Q₁₃, Q₁₄ или Q₁₅

посредством атома C или N гетероарила (например, по меньшей мере одного из

необязательно связанного с Q₁₆, необязательно связанного посредством

необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_u\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{O}(\text{CH}_2)_x-$, или их комбинация);

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 с помощью OH,

линейного или разветвленного C1-C5алкила (метильной, этильной или бутильной

группы) или NH₂), необязательно связанный с Q₆, Q₇, Q₈, Q₉, Q₁₁, Q₁₂, Q₁₃, Q₁₄ или Q₁₅

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 оба);

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

каждый t_2 независимо выбран из 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, $-OCH_3$ 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_{11} , 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 CH;

X представляет собой O, S или CH_2 ;

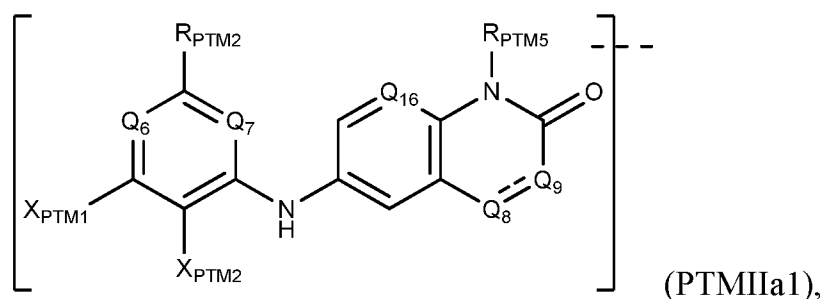


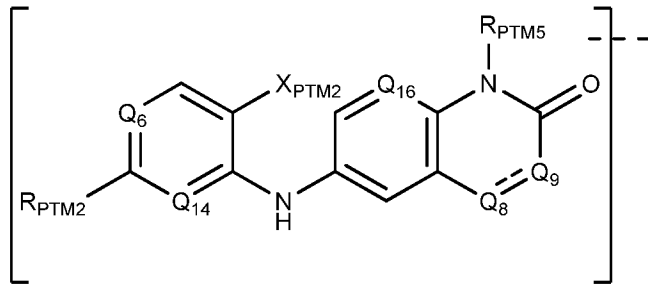
представляет собой одинарную связь или двойную связь;

n представляет собой целое число от 0 до 10; и

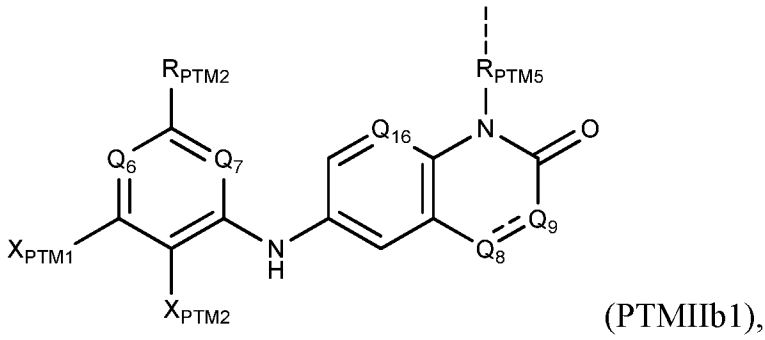
--- в PTM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе или ULM.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где PTM имеет химическую структуру, выбранную из:

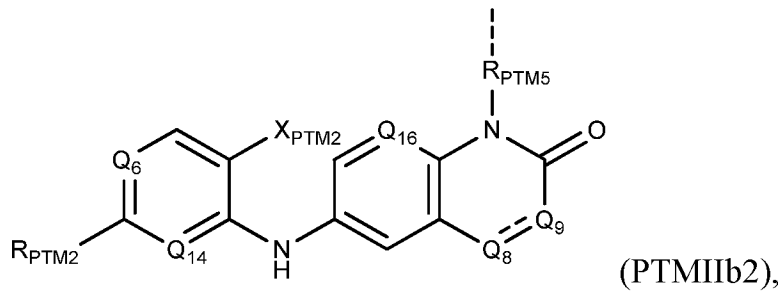




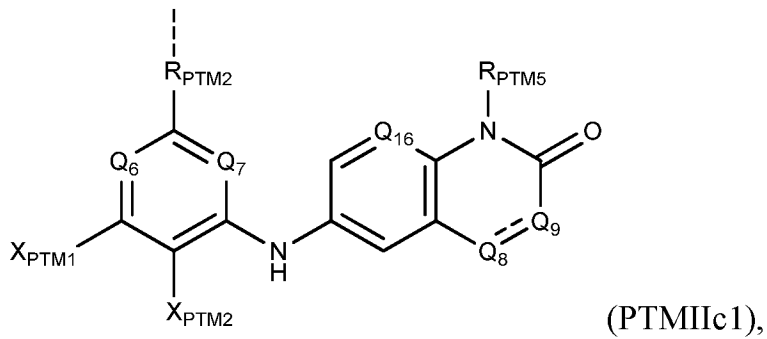
(PTMIIa2),



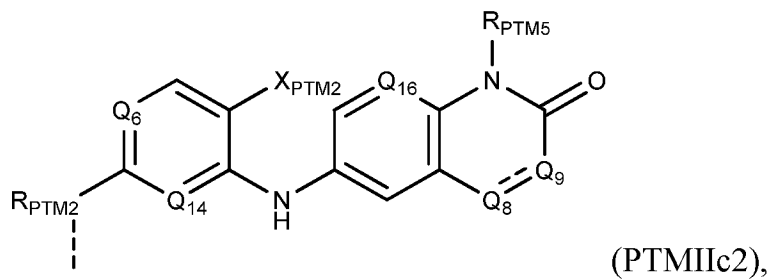
(PTMIIb1),



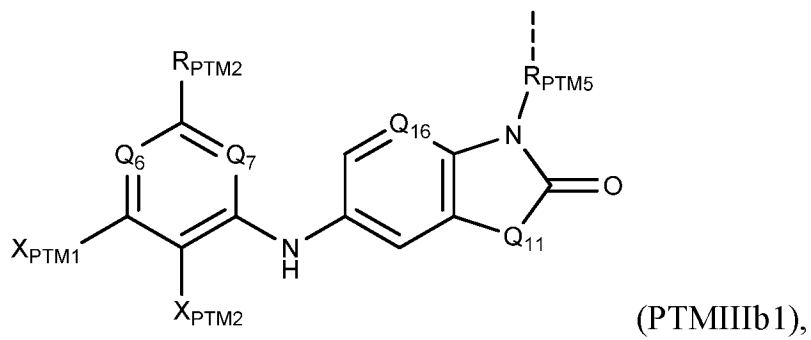
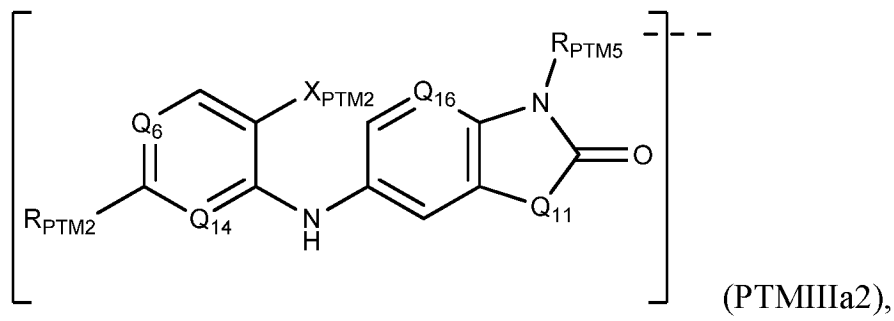
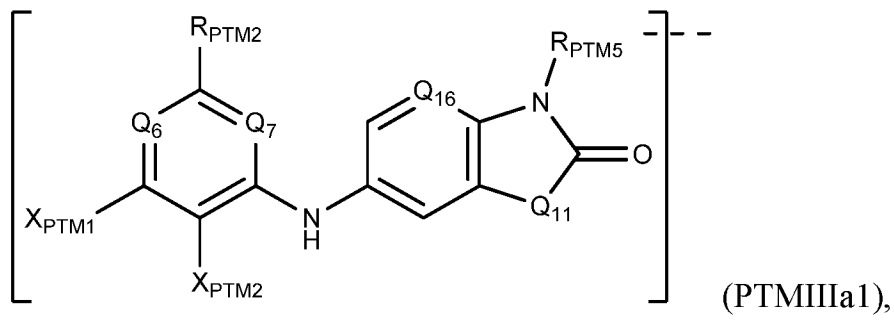
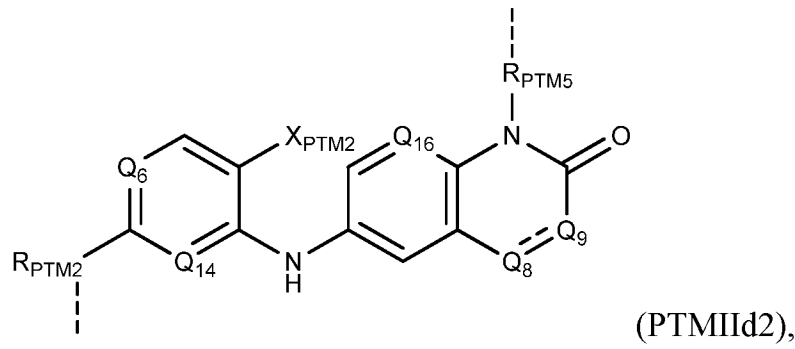
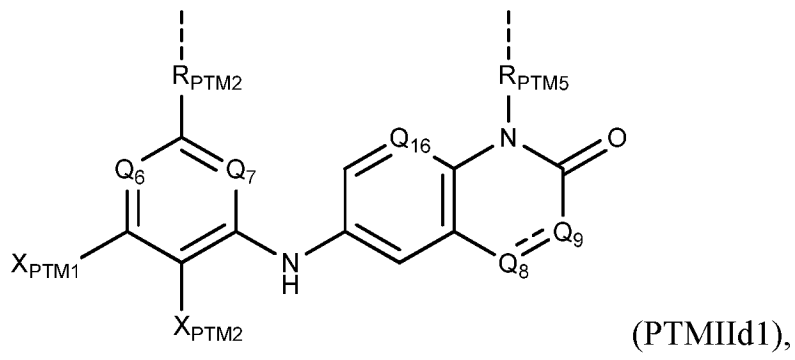
(PTMIIb2),

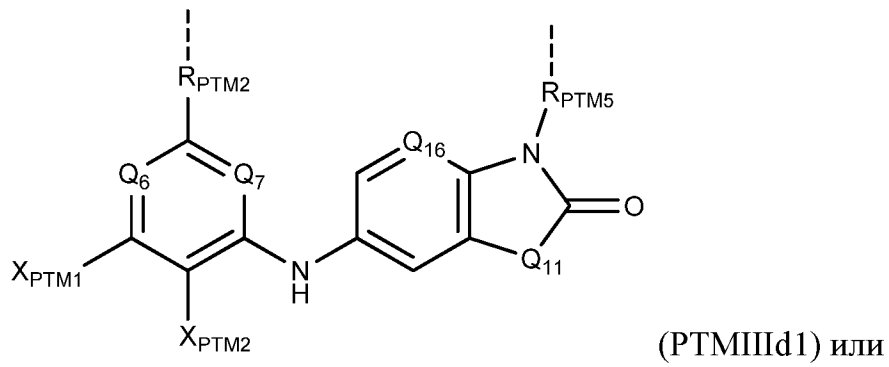
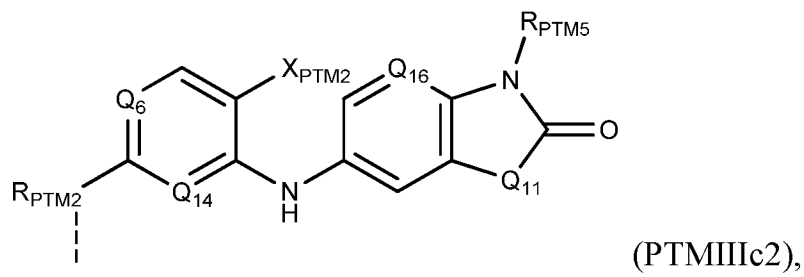
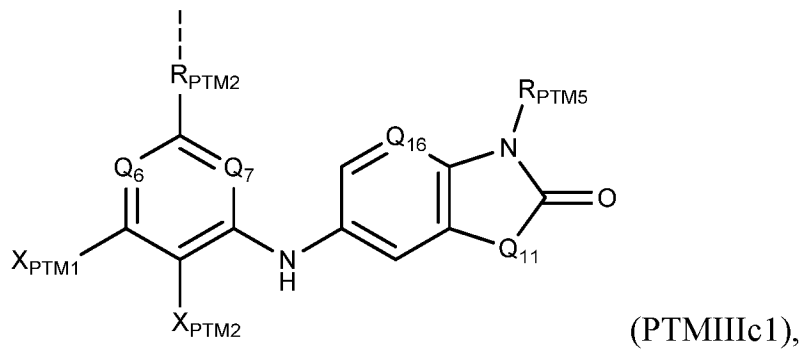
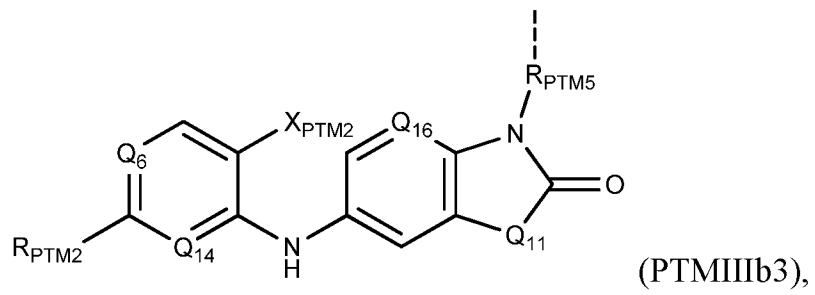
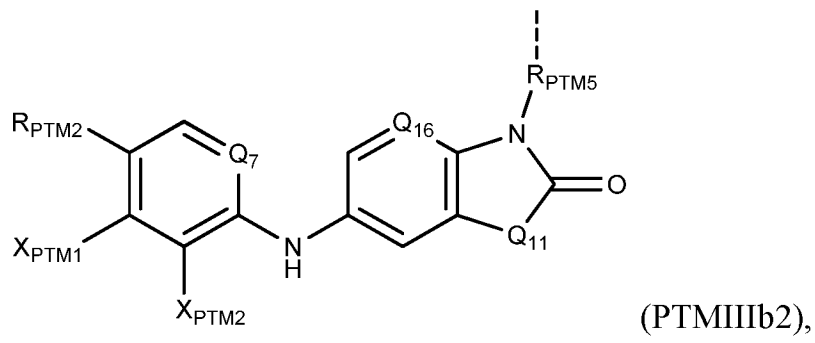


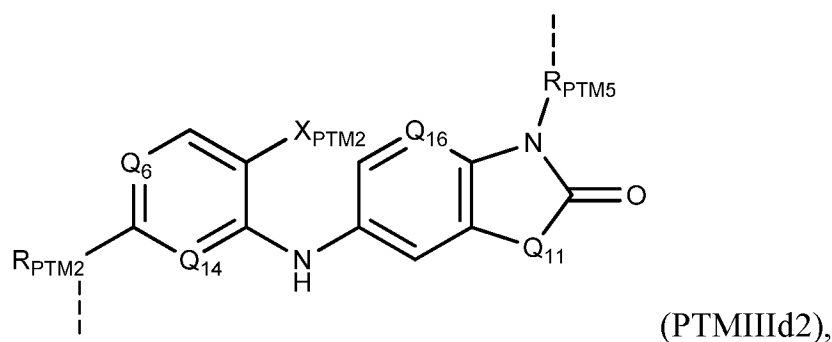
(PTMIIc1),



(PTMIIc2),







где:

R_{PTM5} представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-Сбалкил, или изопропильная группа, или C1–C4алкил-NH(C1-С3алкил), или C1–C4алкил-N(C1-С3алкил)₂), необязательно замещенный -алкиларил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-С10арил или оба), необязательно замещенный -алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C5-С10гетероарил или оба), необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-С10арил), необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный C5-С10гетероарил), необязательно замещенный циклоалкил (например, необязательно замещенный C3-С10циклоалкил), необязательно замещенный -алкилциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-Сбалкил, необязательно замещенный C3-С10циклоалкил или оба), необязательно замещенный гетероциклил (например, необязательно замещенный C3-С10гетероциклил);

Q_6 представляет собой N, CH, C(NO₂) или C(CN);

Q_7 и Q_{14} независимо представляют собой N или CH;

X_{PTM1} представляет собой H 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 CH₂, O, CH(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}) или N(CH₃); и

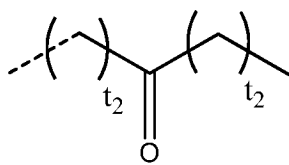
Q₉ представляет собой CH₂, O, CH(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}), N(CH₃), N(CH₂CH₂CONHCH₃) или N(CH₂CH₂COCH₃);

если Q₈ и Q₉ соединены посредством двойной связи, то

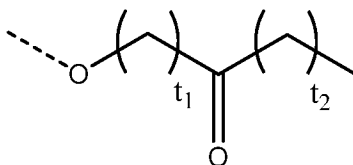
Q₈ представляет собой CH, C(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}), N или необязательно замещенный C(NH-алкилгетероарил) (такой как необязательно замещенный C1-C5алкил, необязательно замещенный 5—7-членный гетероарил или оба);

Q₉ представляет собой CH, C(R_{PTM3}), N или N(R_{PTM3}); и

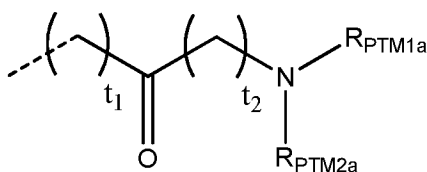
R_{PTM3} представляет собой -OH; необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный алкокси (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом или -OCH₃); необязательно



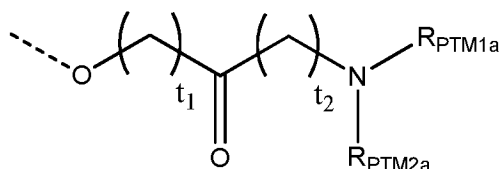
замещенный (например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$ или $-CH_2CH_2COCH_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5);



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

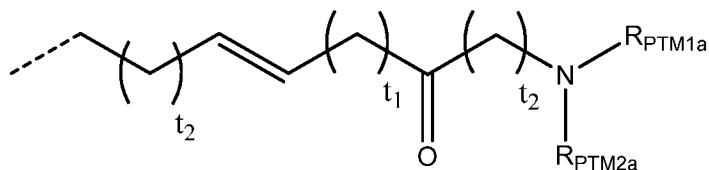


(например, необязательно замещенный линейным или разветвленным C1-C4алкилом; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$ или $-CH_2CONHCH_3$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный



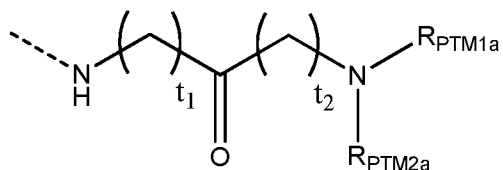
(например, необязательно замещенный линейным

или разветвленным C1-C4алкилом; $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{CH}((\text{CH}_2)_x\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOCCH}_3$, 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; $-(\text{CH}_2)_u\text{CHCH}(\text{CH}_2)_w\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{CHCHCONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, 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; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_u\text{CO}(\text{CH}_2)_v\text{NR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CONR}_{\text{PTM1a}}\text{R}_{\text{PTM2a}}$, где каждый из u и v независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5); необязательно замещенный –алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом; необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{12}$ 5- или 6-членный гетероарил; гетероарил выбран из оксазол-4-ила, 1,3,4-триазол-2-ила и имидазол-1-ила; и их комбинация); необязательно замещенный –NH-алкилгетероарил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом или его комбинацией, необязательно замещенный $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{12}$ 5- или 6-членный гетероарил, N-CH₂-пиразол-4-ил); необязательно замещенный алкилциклоалкил или алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{12}$ 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил); необязательно замещенный –NH-алкилциклоалкил или –NH-алкилгетероциклоалкил (например, необязательно замещенный C1-C4алкилом, необязательно замещенный $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{12}$ 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил); 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, необязательно замещенный O-(CH₂)₂ 3—5-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; необязательно замещенный по меньшей мере одним из =O, OH и C1-C4алкила); необязательно замещенный S-гетероцикл (например, включает необязательно замещенный 4—7-членный гетероцикл; необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из C1-C4алкила (такого 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, CH₃ или CH₂CH₃), необязательно замещенный C1-C4алкокси (например, -OCH₂ или -CH₂CH₃), CH₂OCH₃, или R_{PTM1a} и R_{PTM2a} соединены вместе с образованием 3—10-членного кольца;

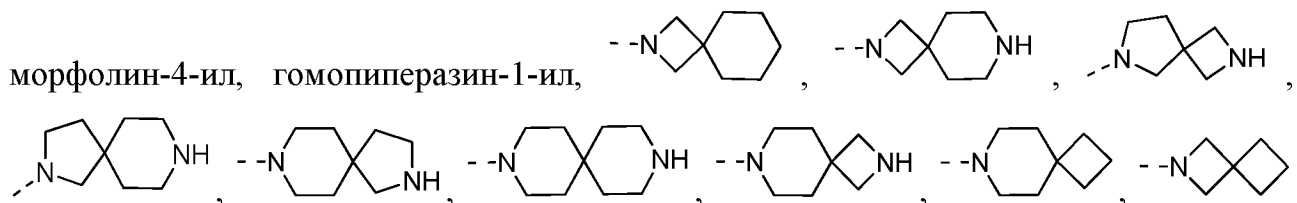
каждый t₁ независимо выбран из 1, 2, 3, 4 или 5; и


каждый t₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

Q₁₁ представляет собой CH₂, CHR_{PTM3} или NR_{PTM4};

R_{PTM4} представляет собой линейный или разветвленный C1-C8алкил, необязательно замещенный OH;

R_{PTM2} представляет собой H, OH, CN, необязательно замещенный линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный -NH₂ (например, -N(C1-C3алкил) или -NH(C1-C3алкил)), необязательно замещенный O линейный или разветвленный C1-C4алкил, необязательно замещенный C1-C4алкинил, необязательно замещенный C1-C4алкин, необязательно замещенный моноциклический или бициклический C3-C12гетероцикл (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



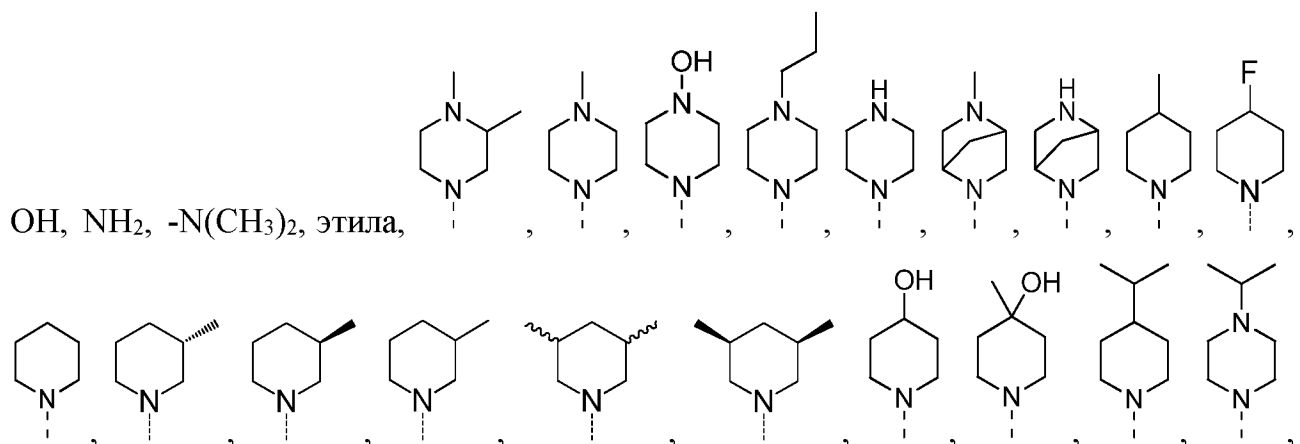
или , каждый из которых необязательно замещен одним или более из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH₂), или необязательно замещенный моноциклический или бициклический -O-C₃₋₁₂гетероцикл (например, необязательно замещенный моноциклический или бициклический -O-C₃₋₁₂гетероциклоалкил, такой как моноциклический или бициклический -O-C₃₋₁₂гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из OH, линейного или разветвленного C1-C5алкила или NH₂), 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 NH₂), где если R_{PTM2} представляет собой кольцевую структуру, то она необязательно ковалентно связана с Q₁₆ посредством C или N кольца R_{PTM2}; и

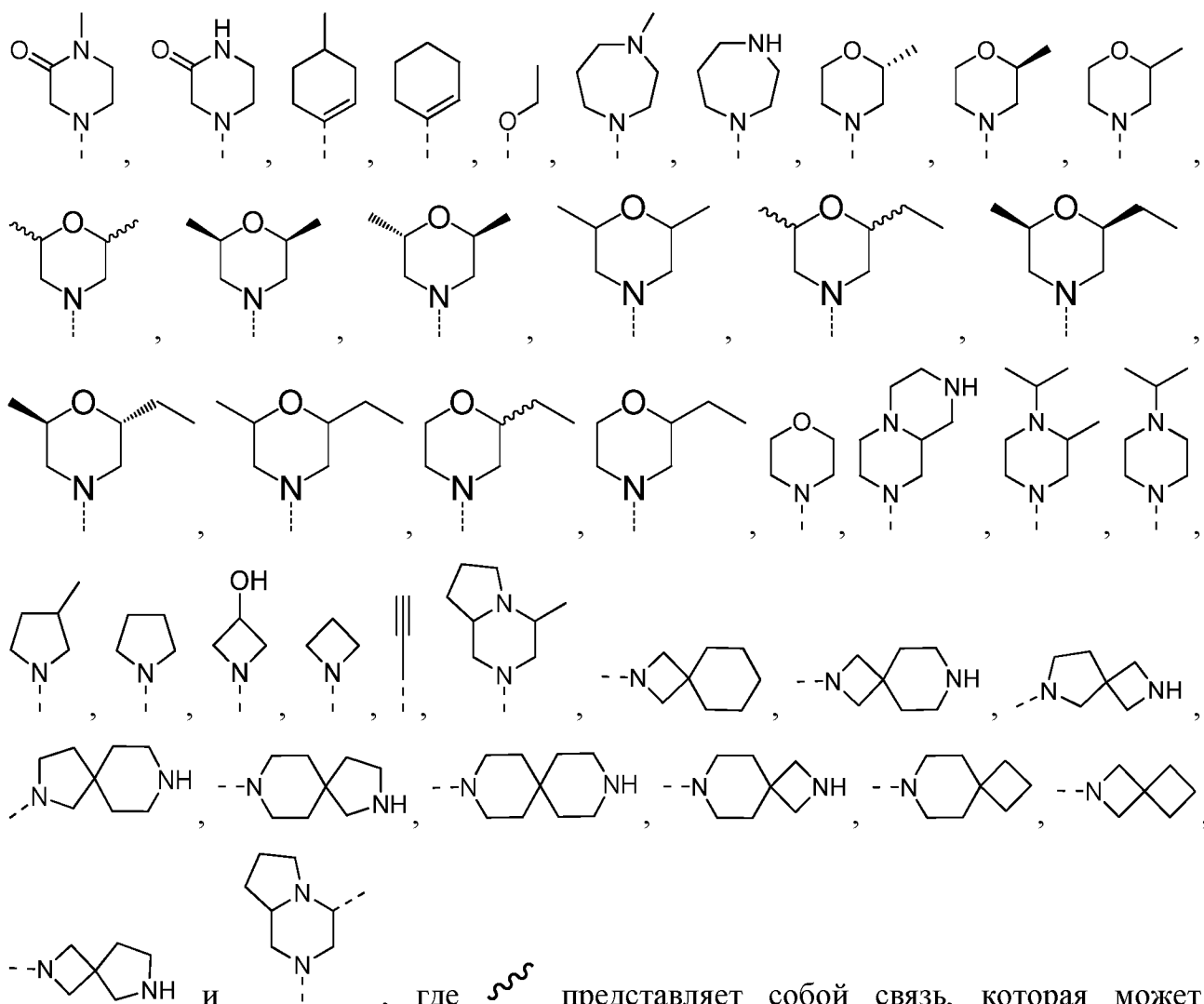
--- в PTM указывает на точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM.

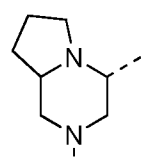

4. Соединение по любому из пп. 1—3, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

(a) R_{PTM1} из PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2, PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb3, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2 или соответствующих положений PTMII и PTMIII выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила;

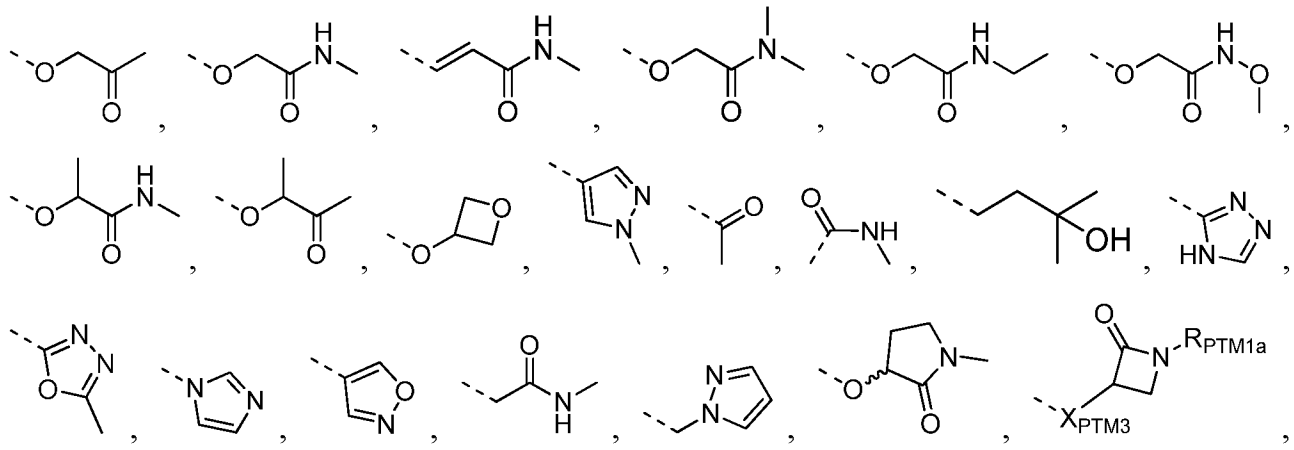
(b) R_{PTM2} из PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2, PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb3, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2 или соответствующих положений PTMII и PTMIII выбран из H,

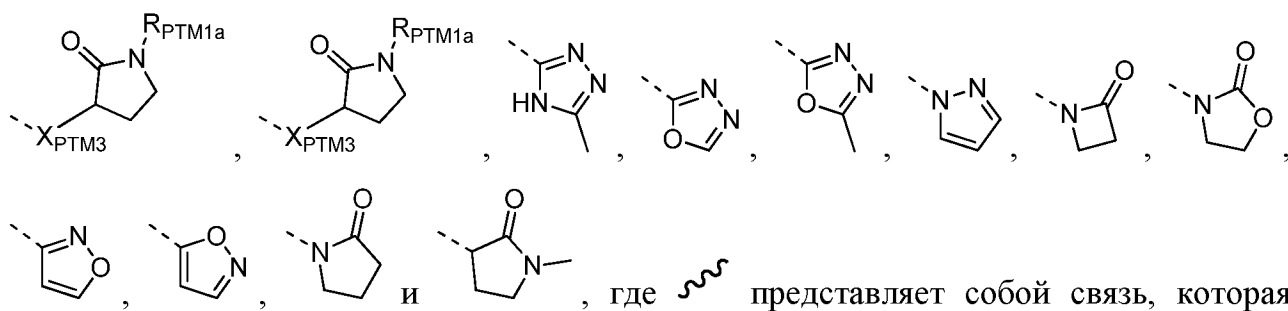





--N-- и  , где  представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность;

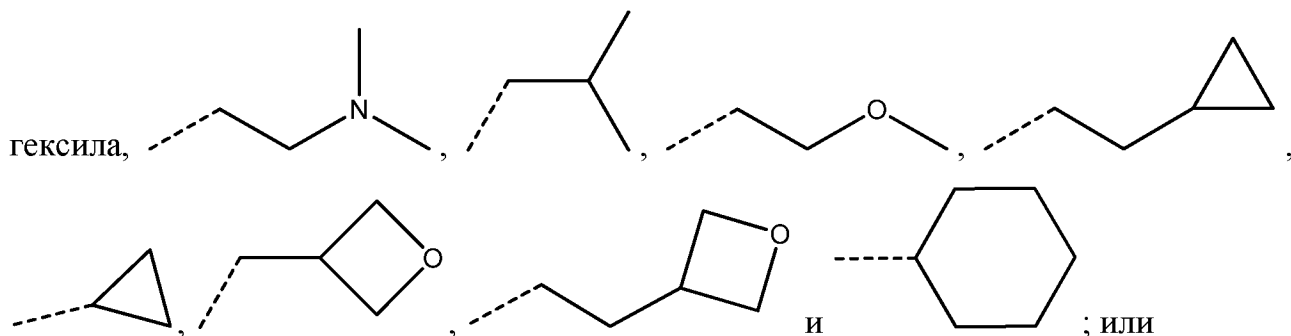
(с) R_{PTM3} из PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2, PTMIIIa1, PTMIIIa2, PTMIIIb1, PTMIIIb2, PTMIIIb3, PTMIIIc1, PTMIIIc2, PTMIId1, PTMIId2 или соответствующих положений PTMII и PTMIII выбран из





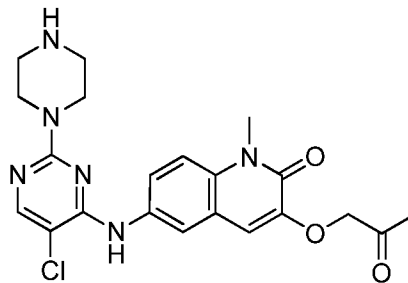
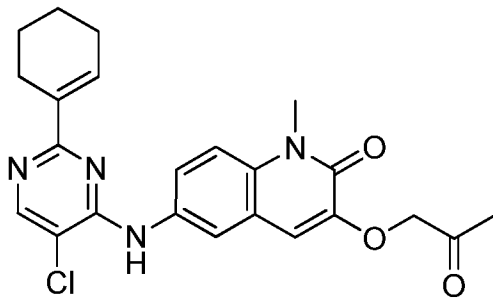
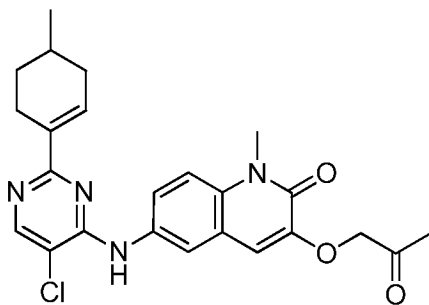
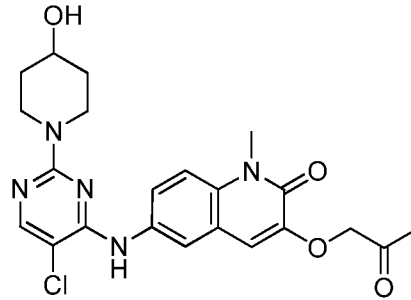
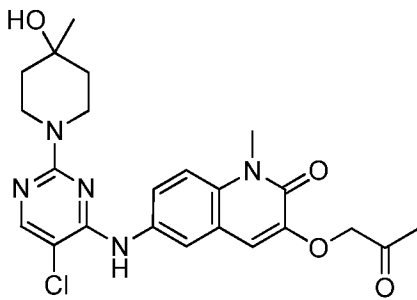
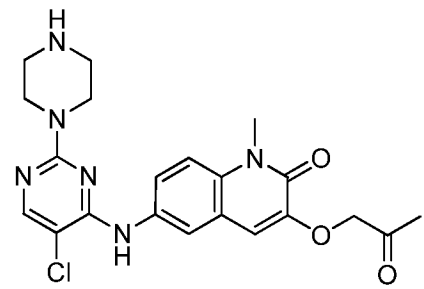
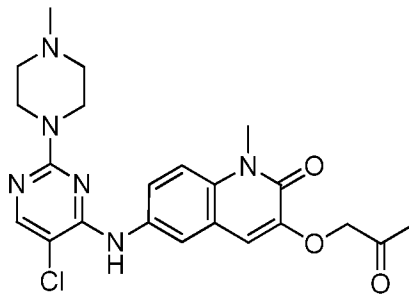
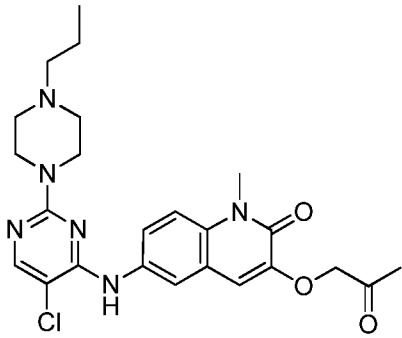
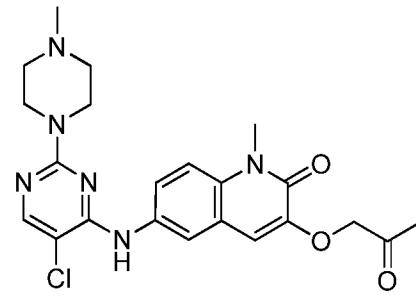
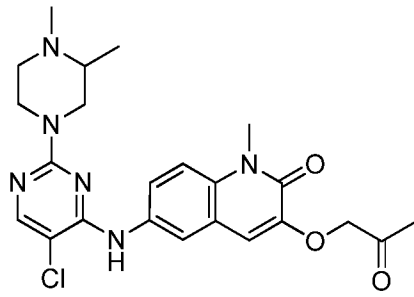
где  представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность; и X_{PTM3} выбран из CH₂, O и S; или

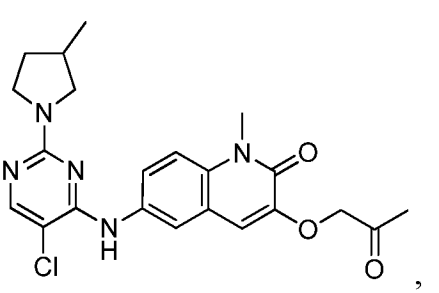
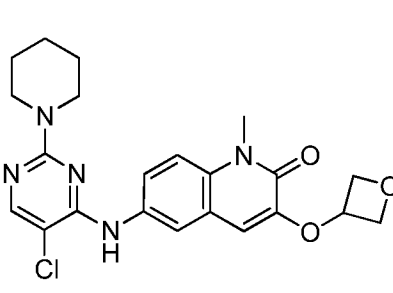
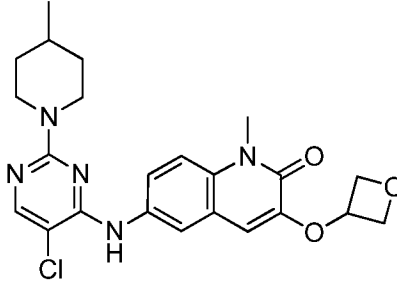
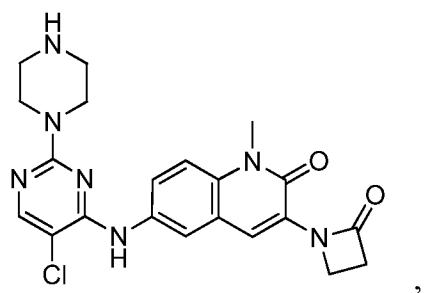
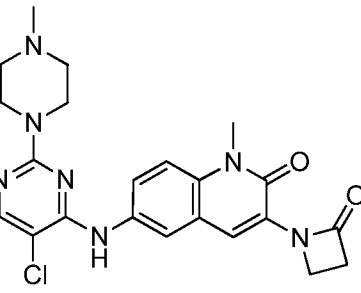
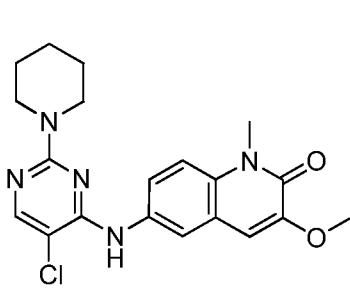
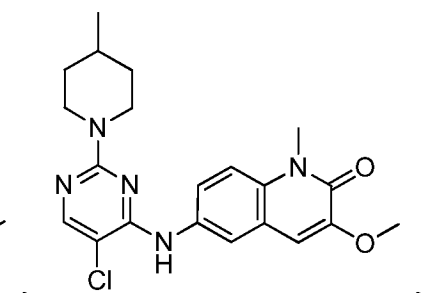
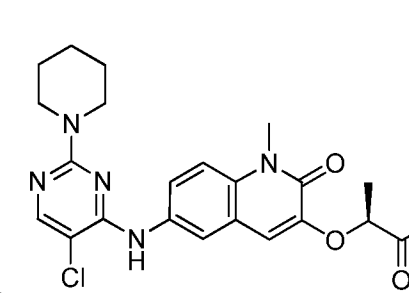
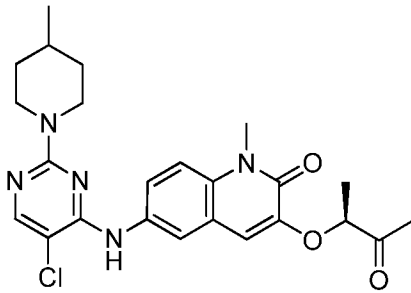
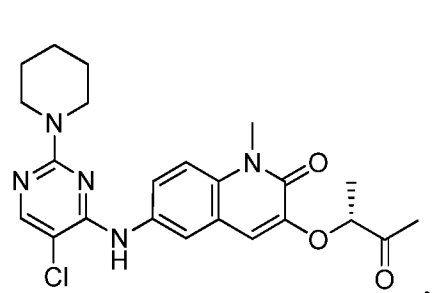
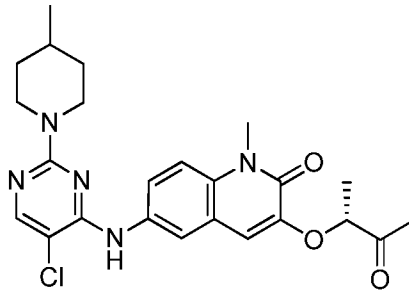
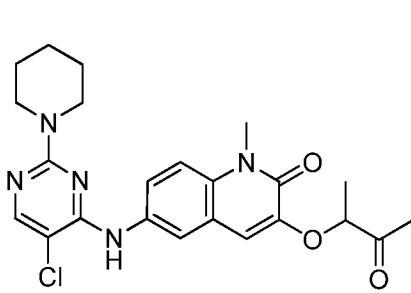
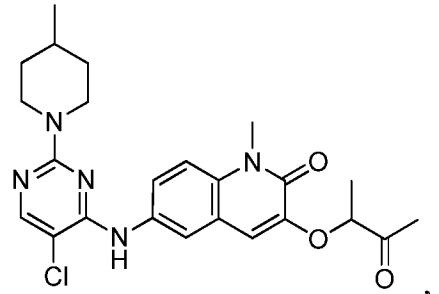
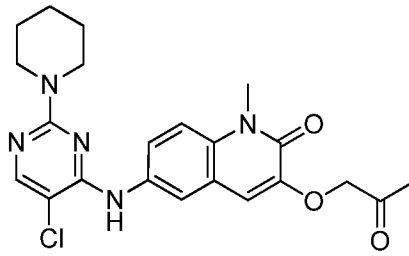
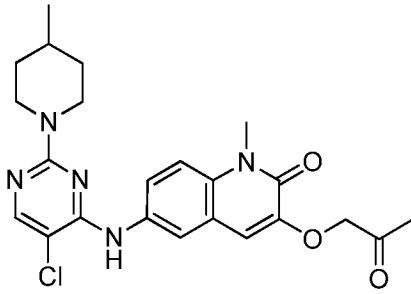
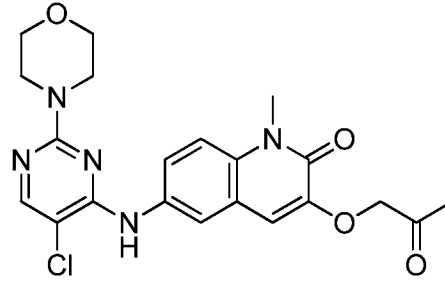
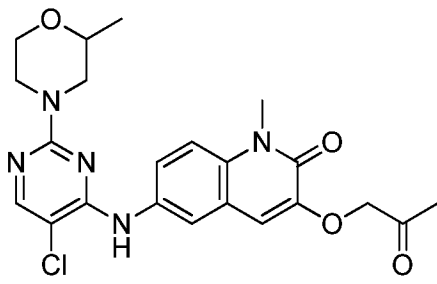
(d) R_{PTM5} из PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIc1, PTMIIc2, PTMIId1, PTMIId2, PTMIIIa1, PTMIIIa2, PTMIIIb1, PTMIIIb2, PTMIIIb3, PTMIIIc1, PTMIIIc2, PTMIId1, PTMIId2 или соответствующих положений PTMII и PTMIII выбран из H, метила, CFH₂, CF₂H, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, пентила,

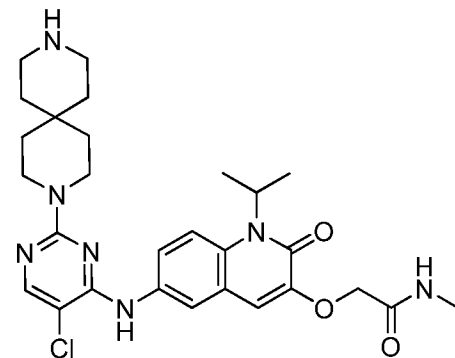
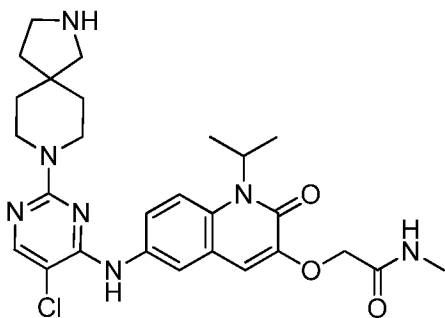
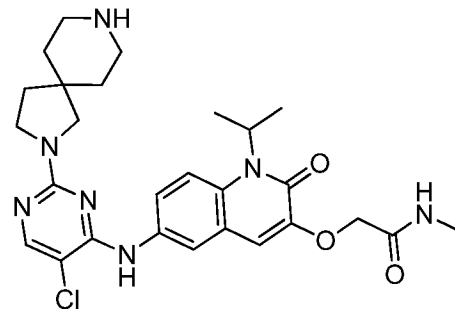
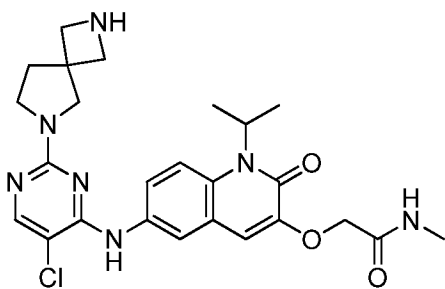
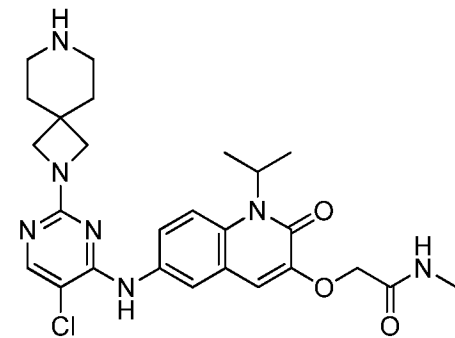
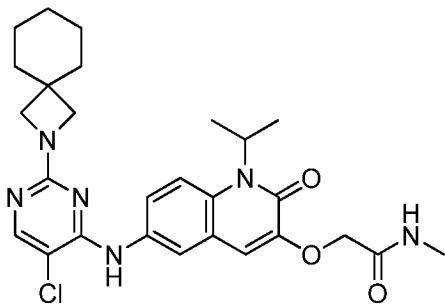
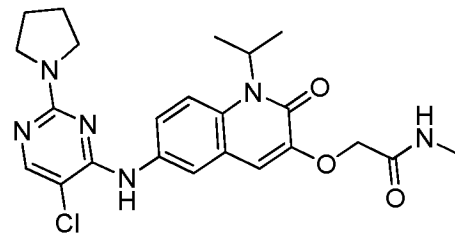
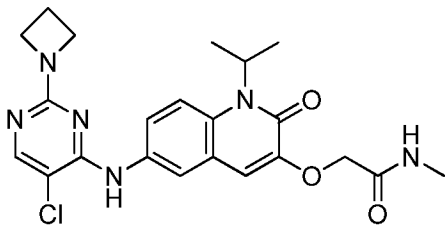
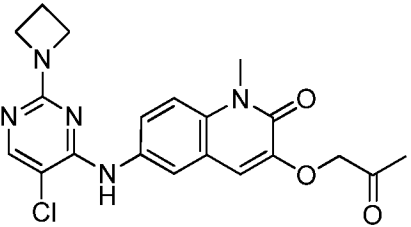
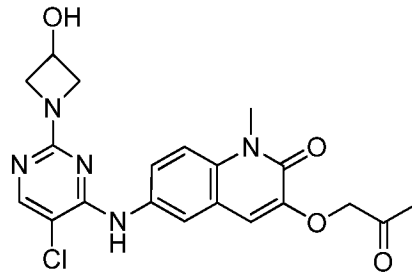
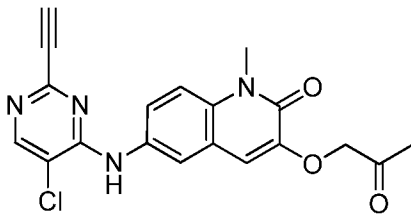
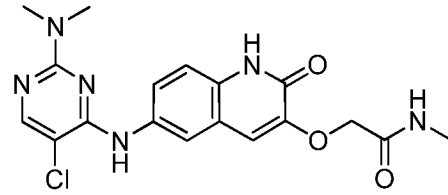
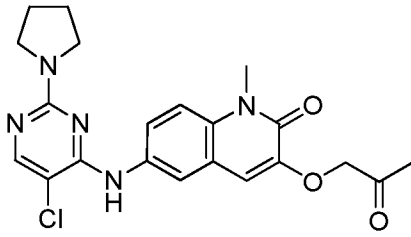


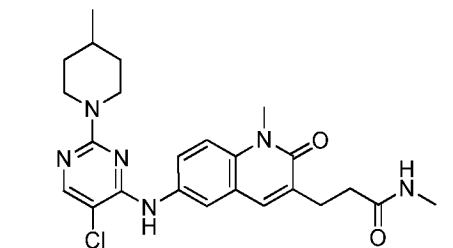
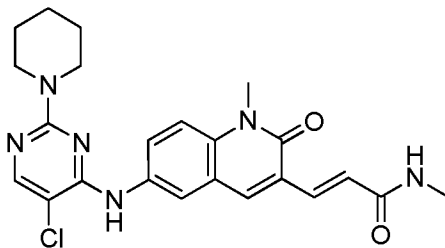
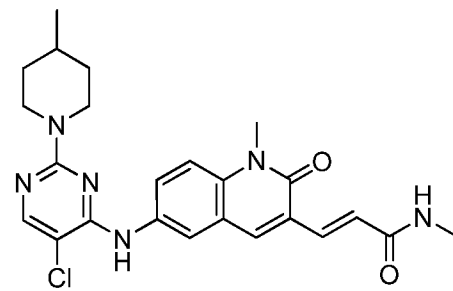
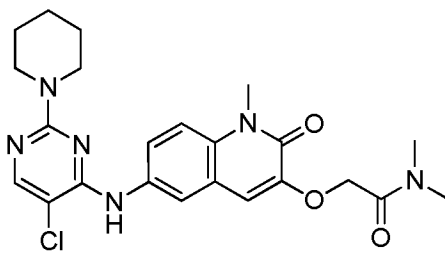
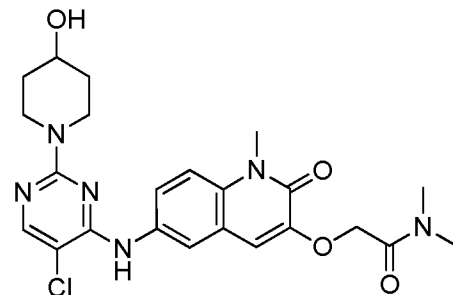
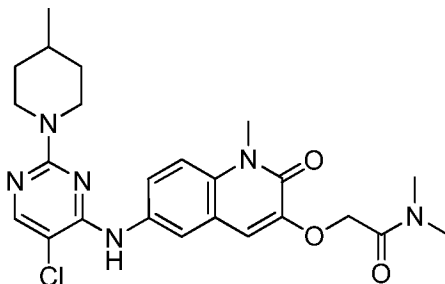
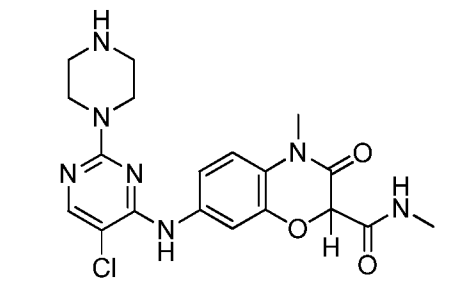
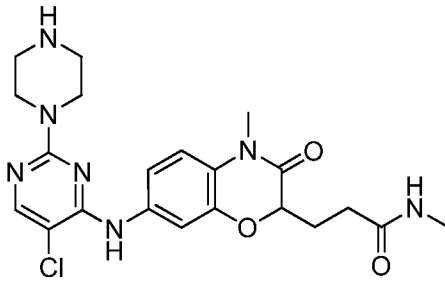
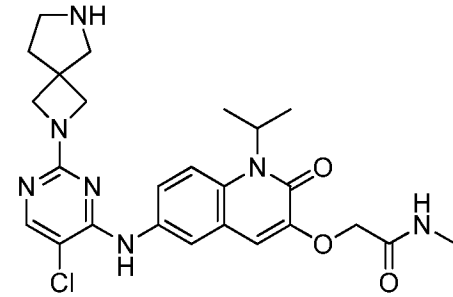
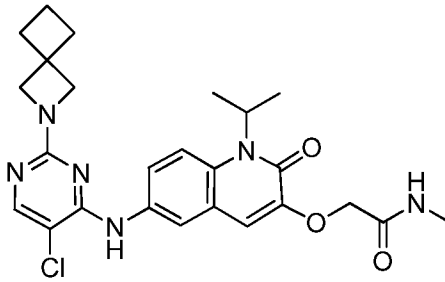
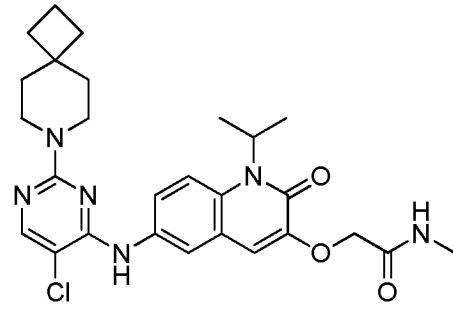
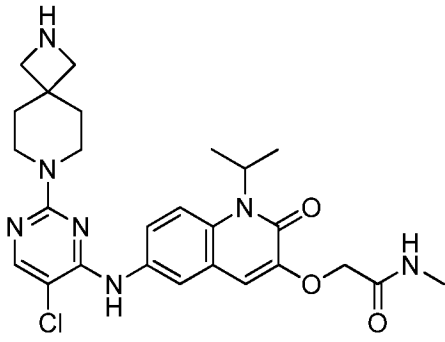
(e) их комбинацией.

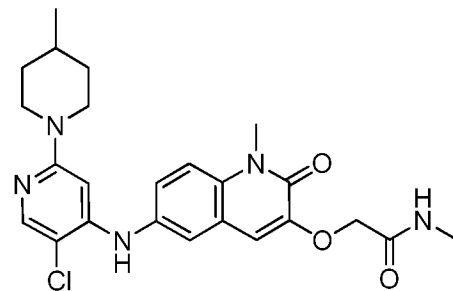
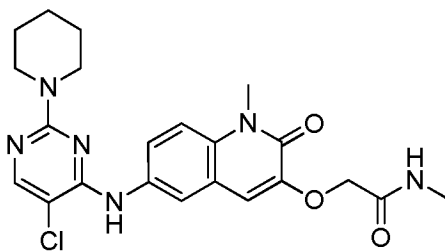
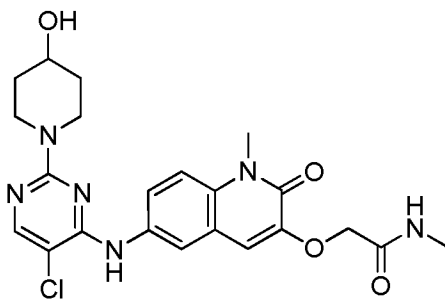
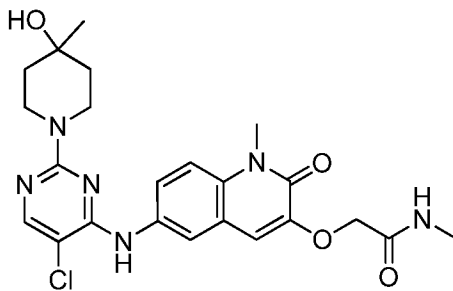
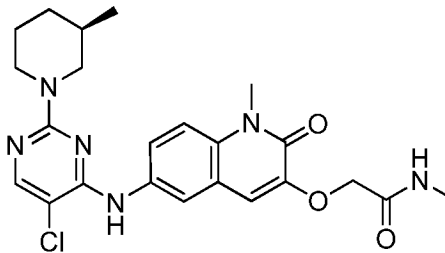
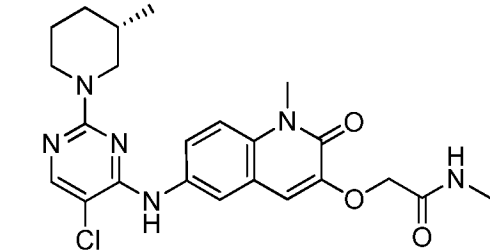
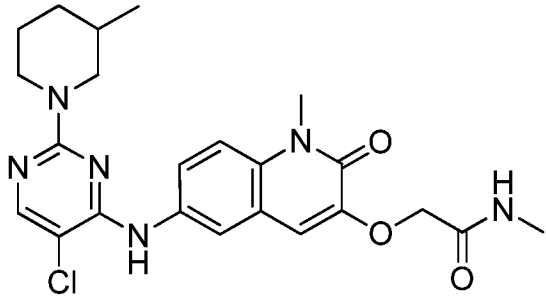
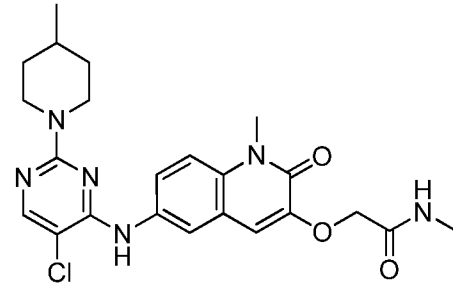
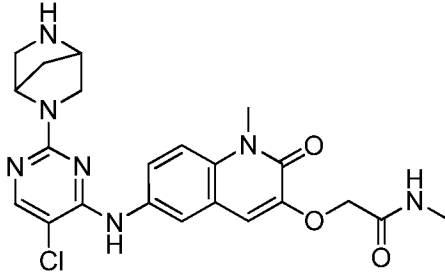
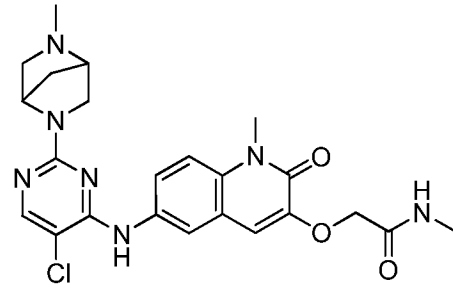
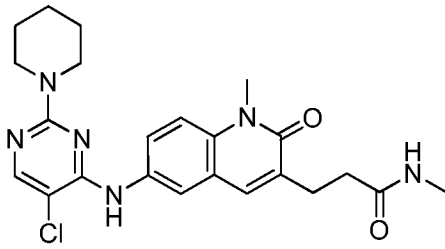
5. Соединение по любому из пп. 1—4, где PTM представлен химической структурой

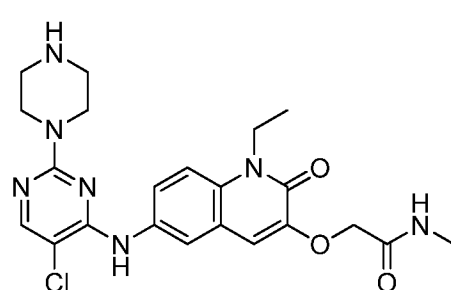
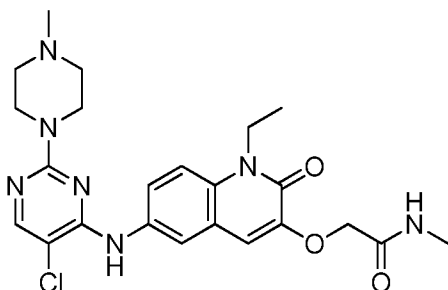
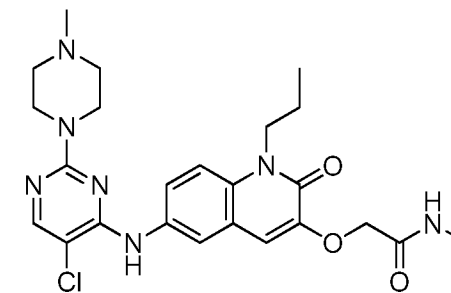
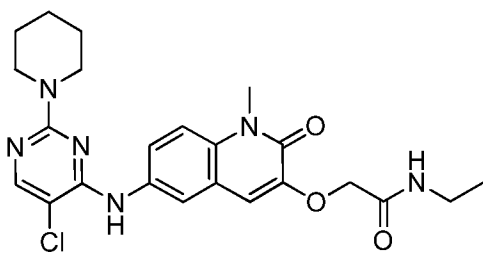
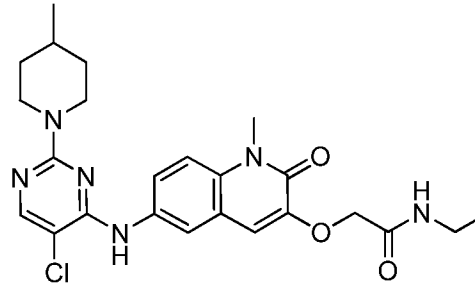
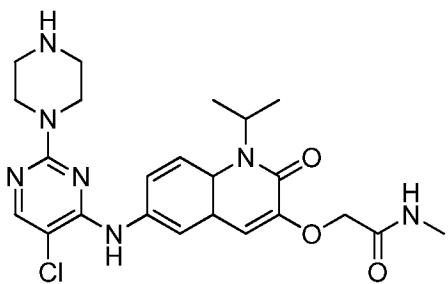
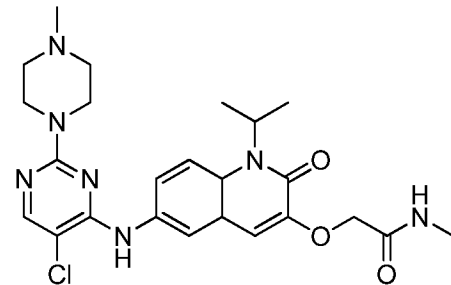
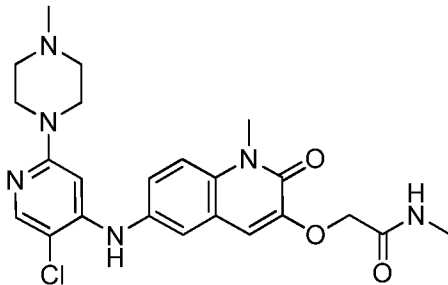
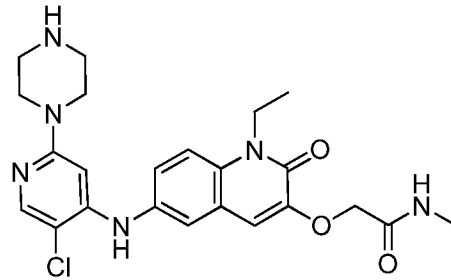
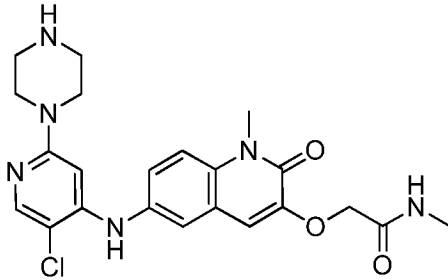
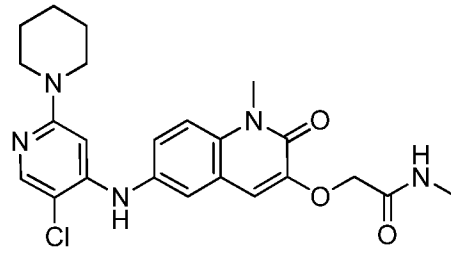
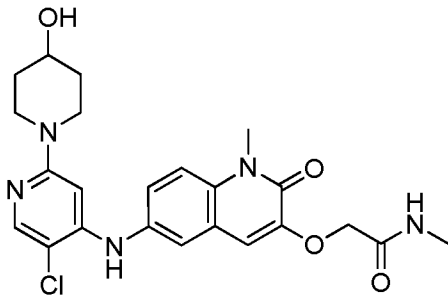


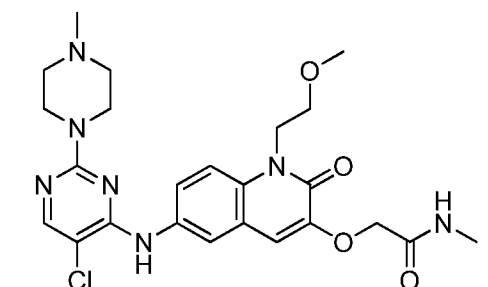
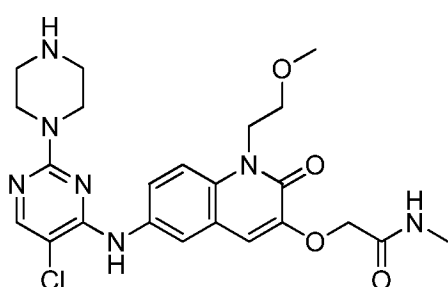
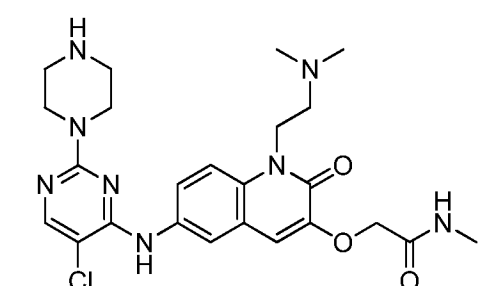
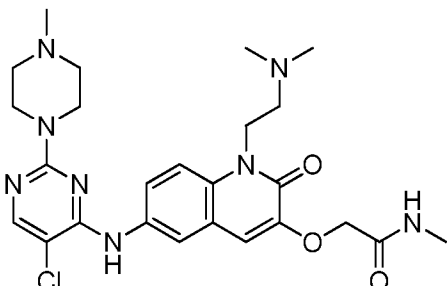
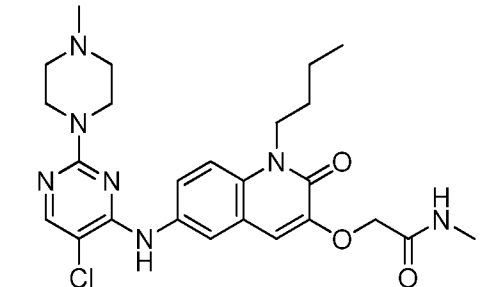
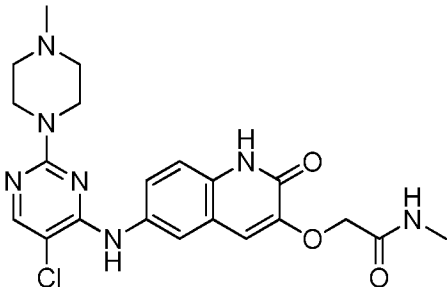
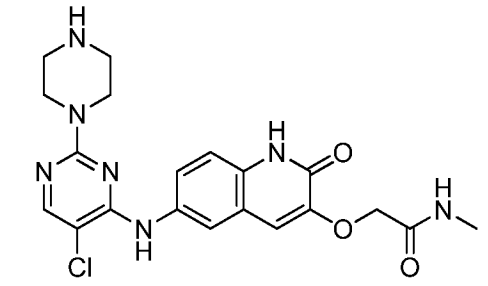
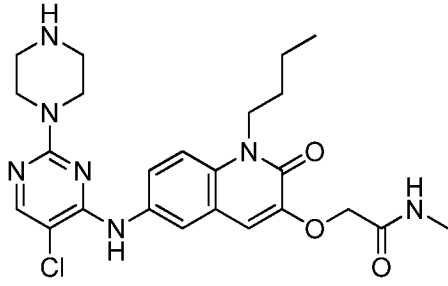
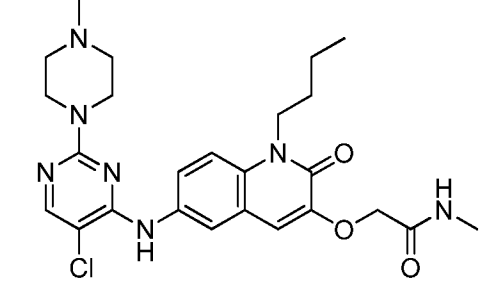
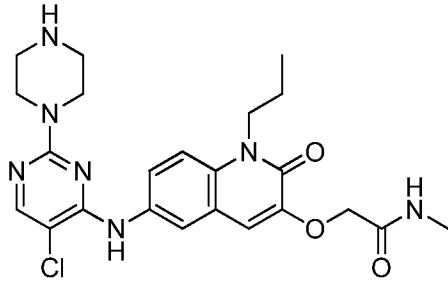
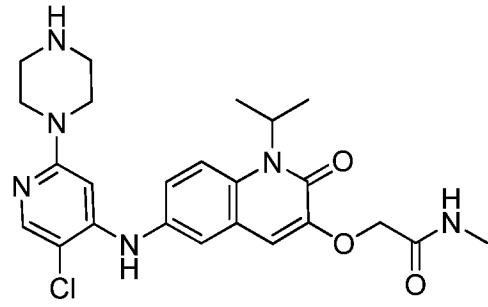
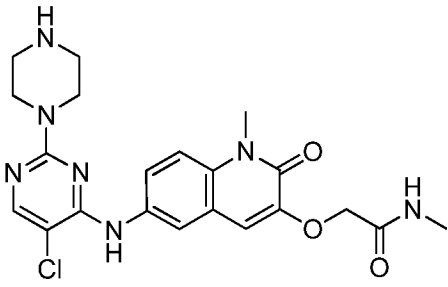


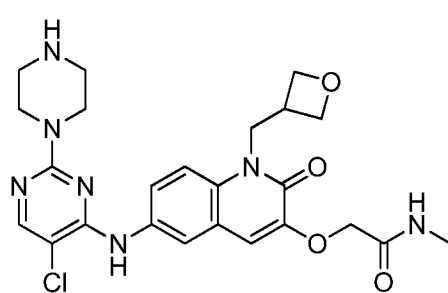
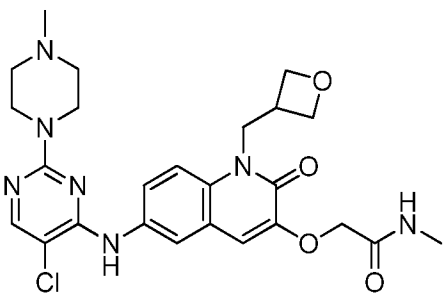
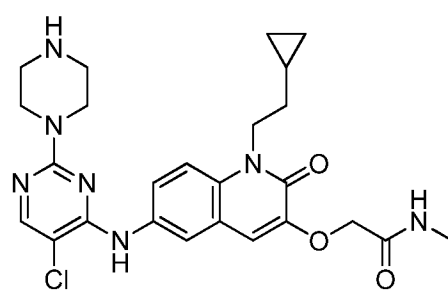
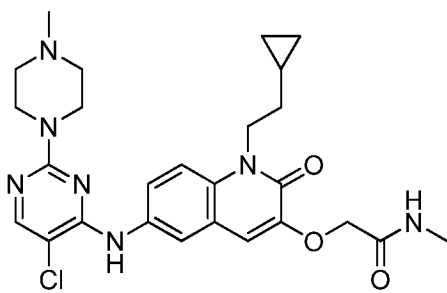
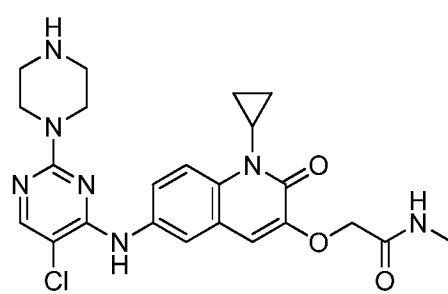
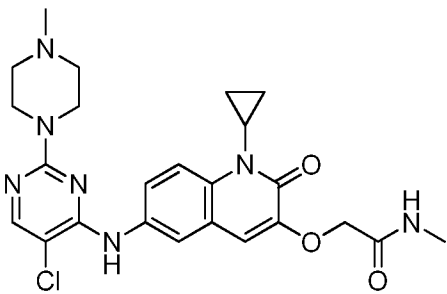
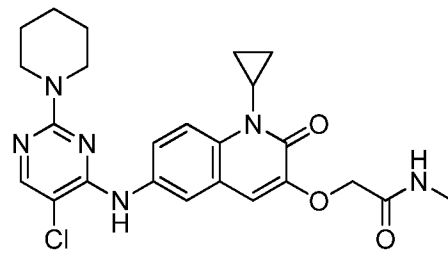
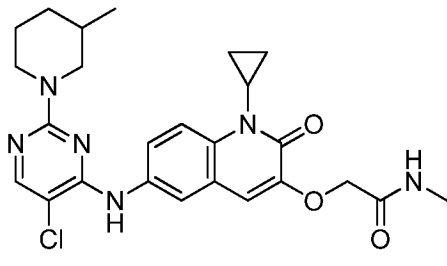
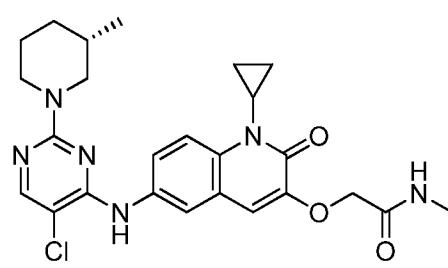
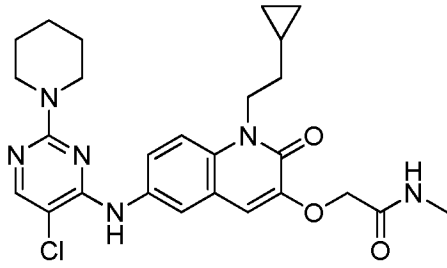
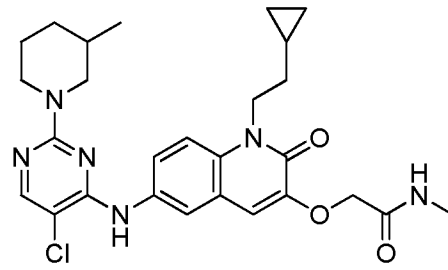
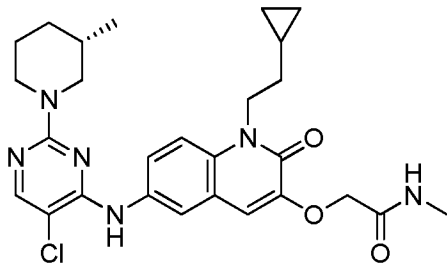


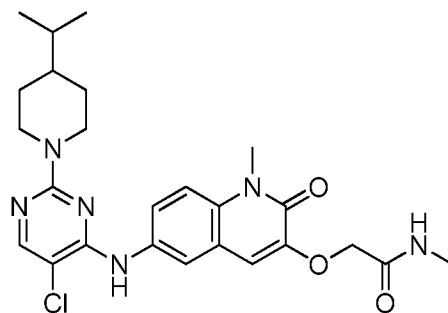
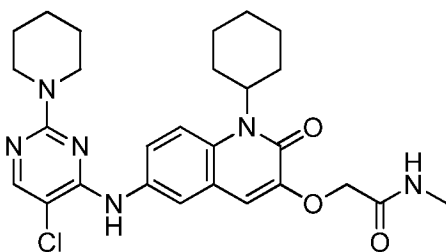
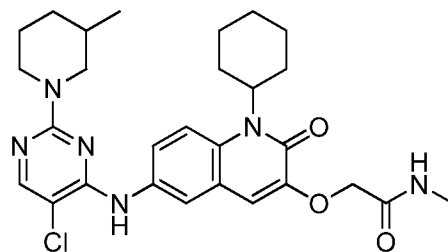
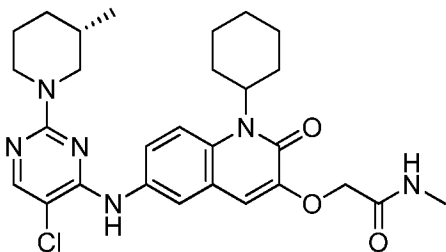
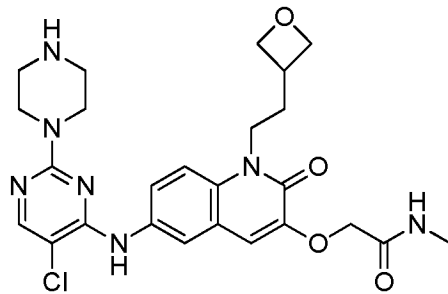
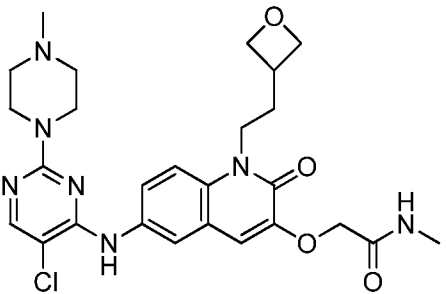
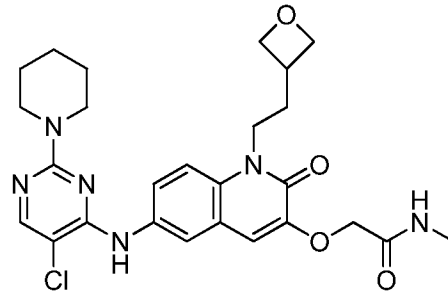
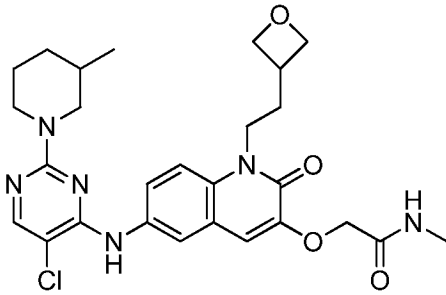
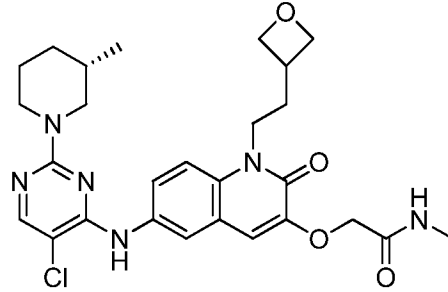
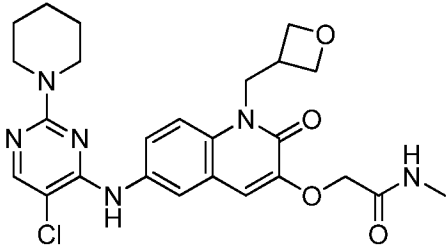
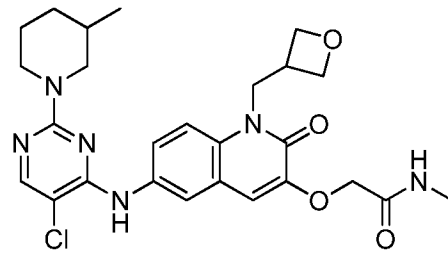
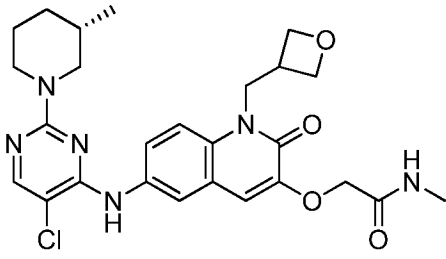


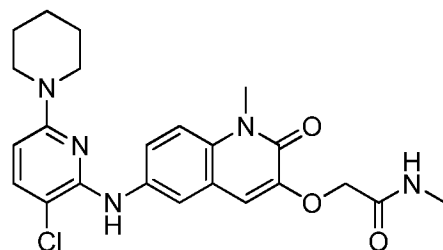
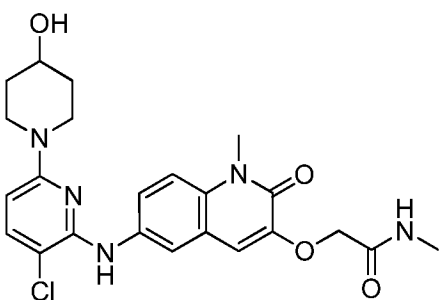
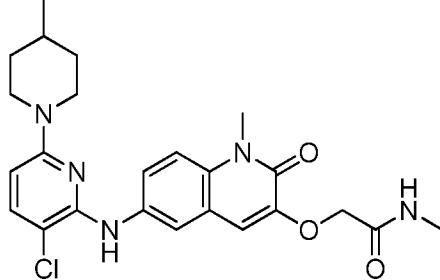
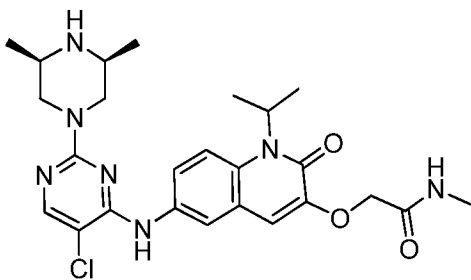
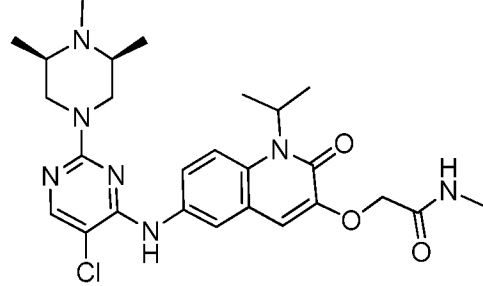
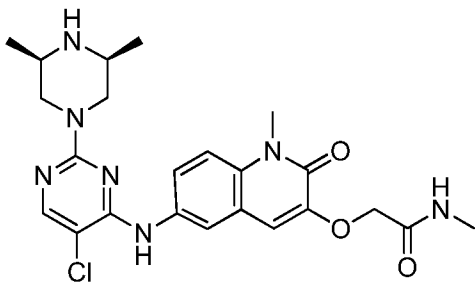
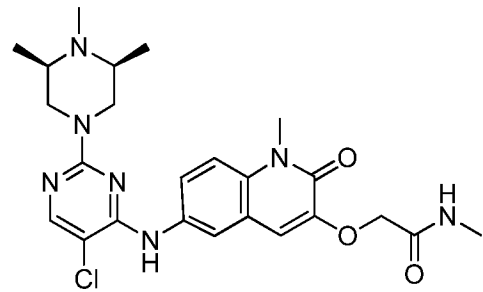
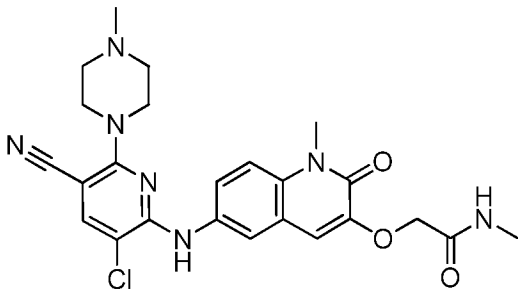
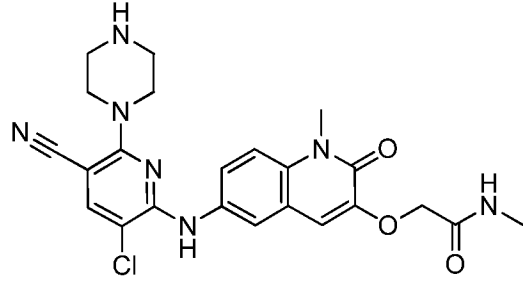
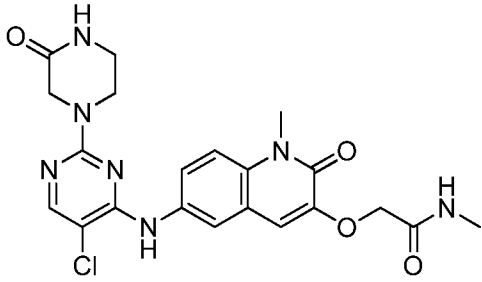
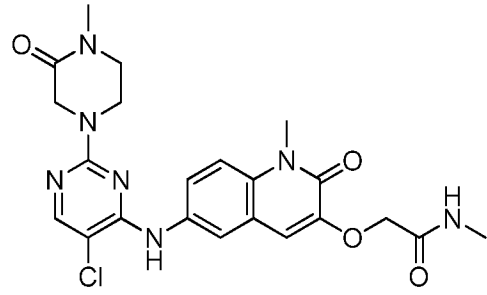
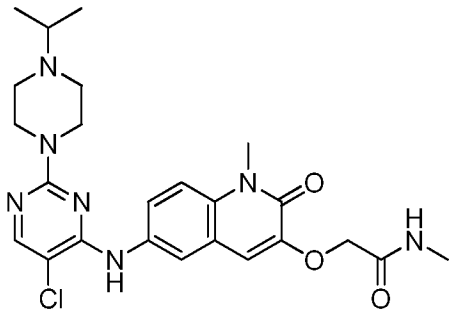


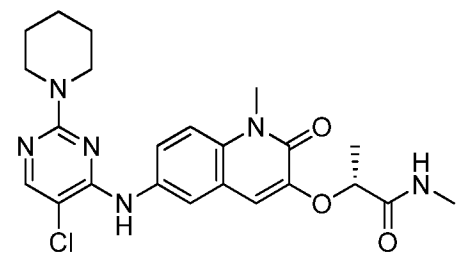
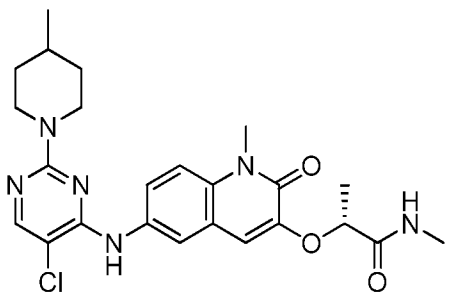
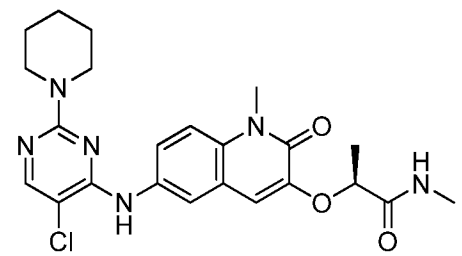
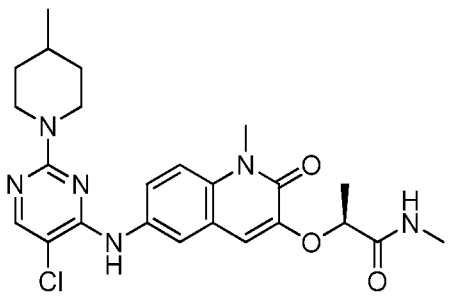
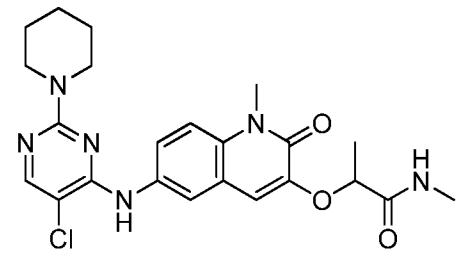
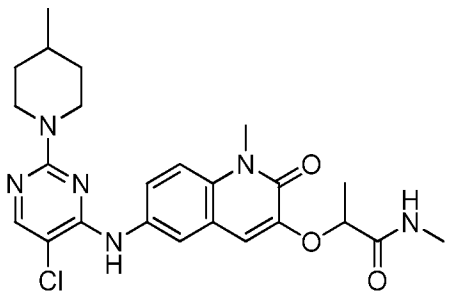
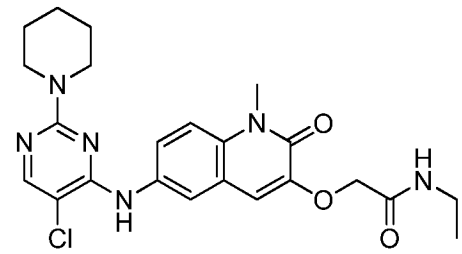
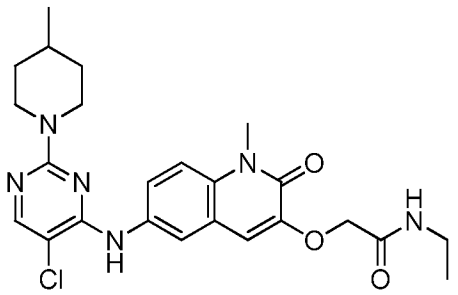
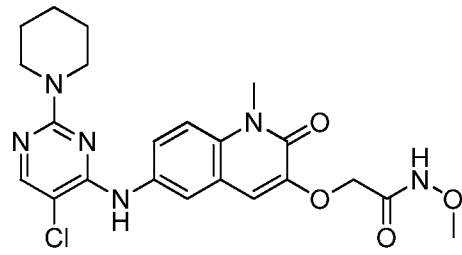
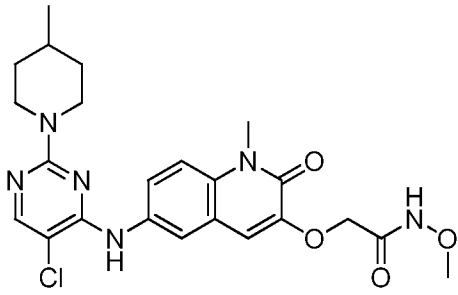
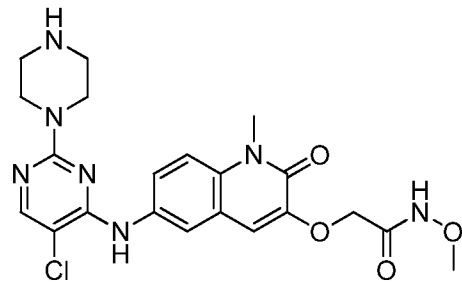
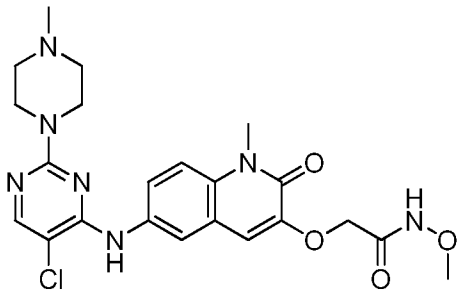


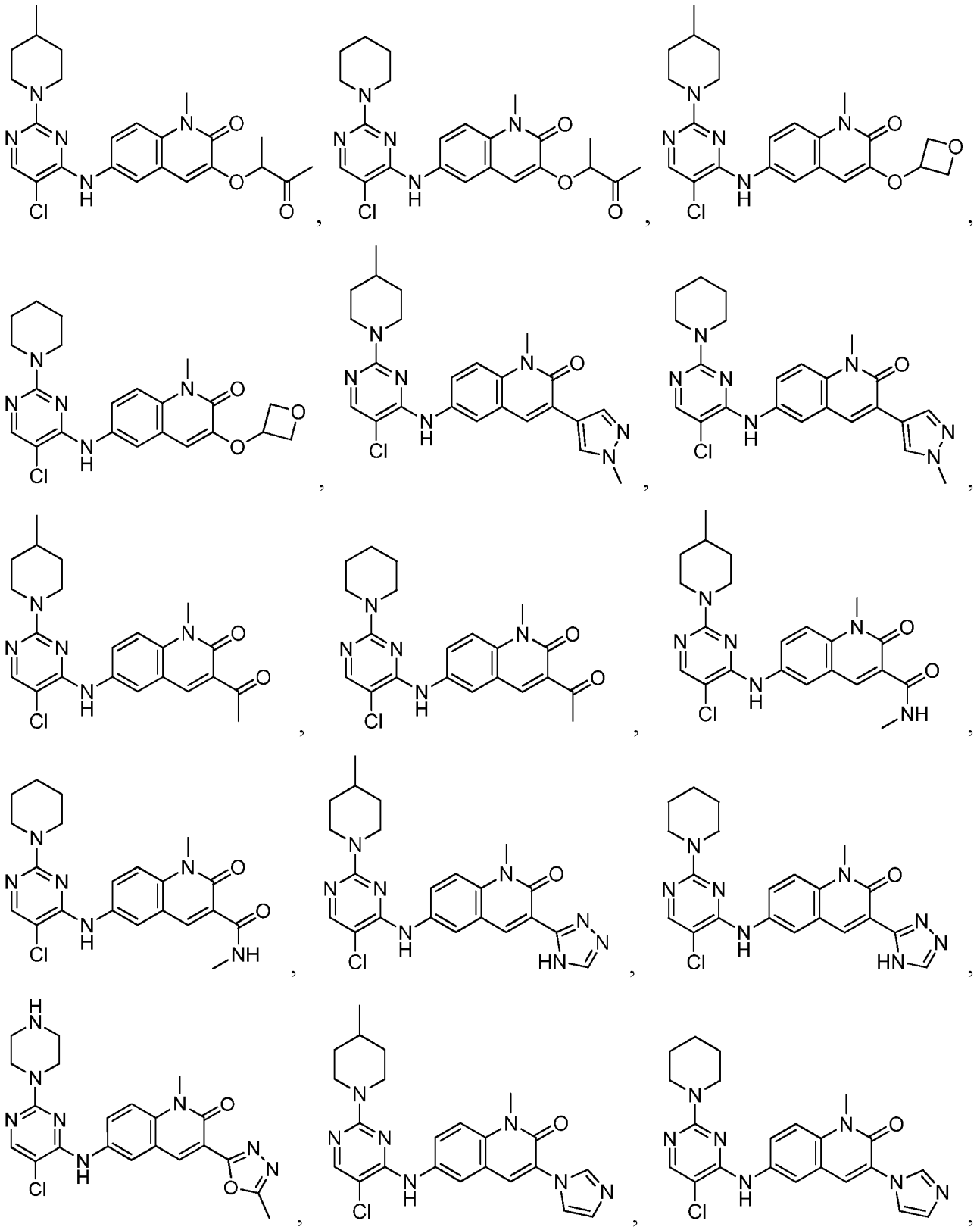


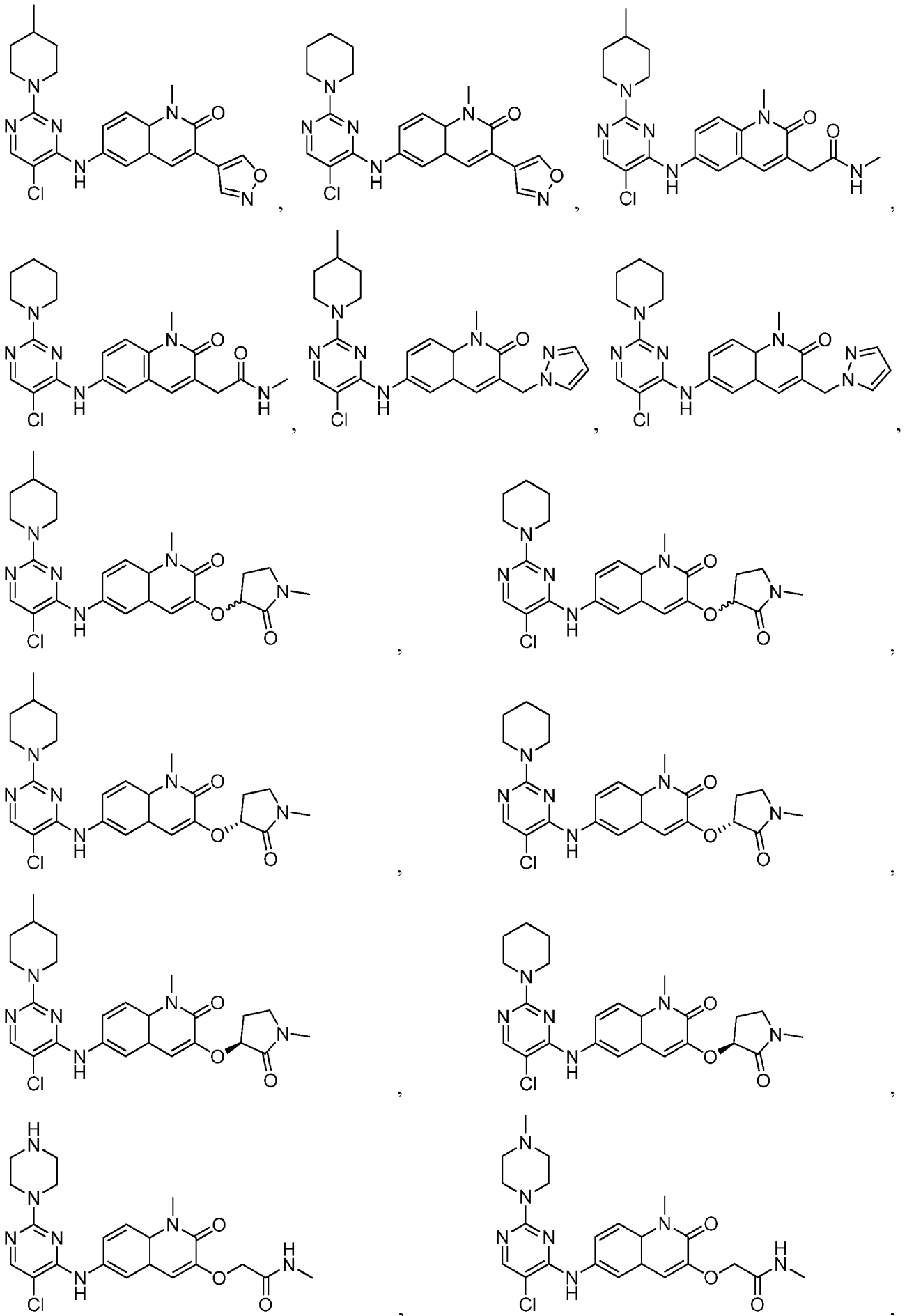


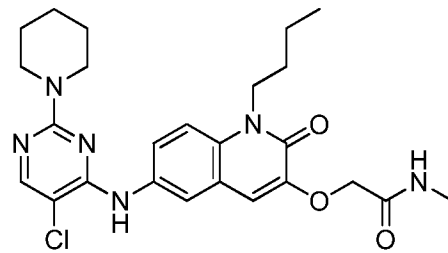
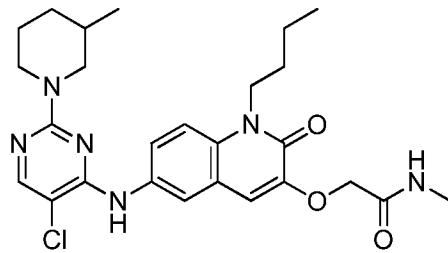
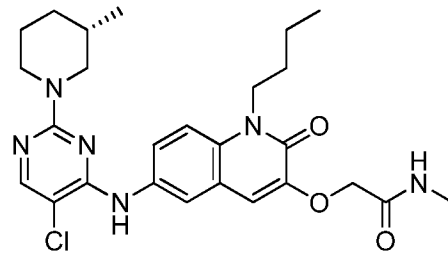
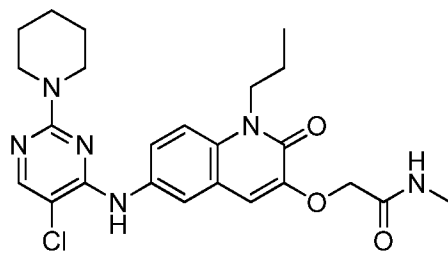
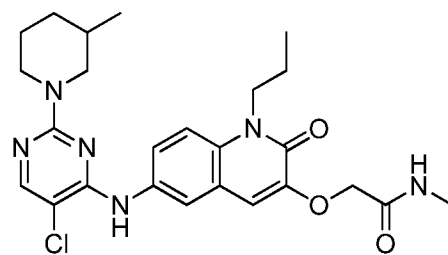
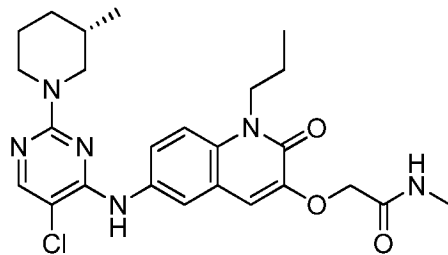
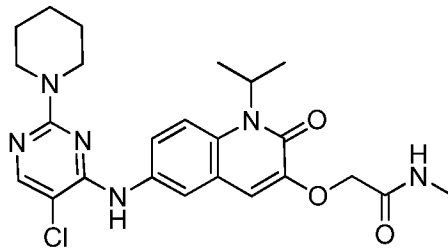
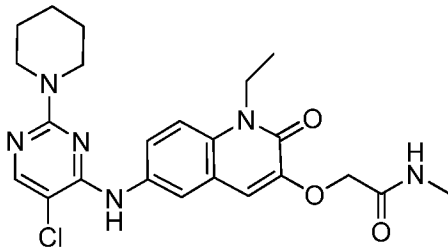
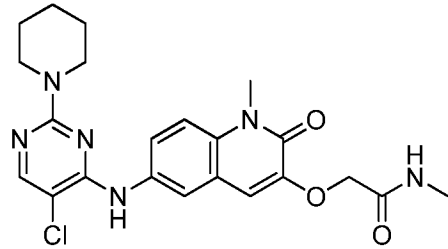
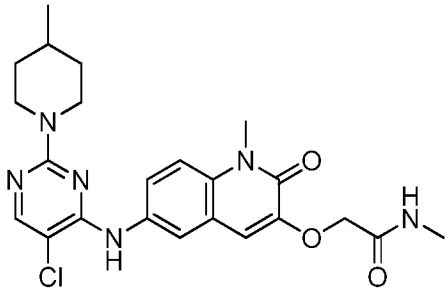
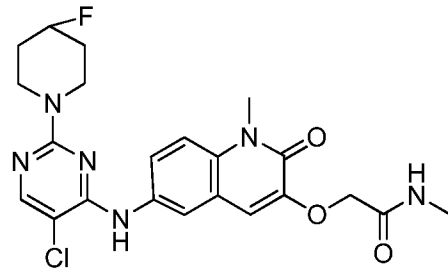
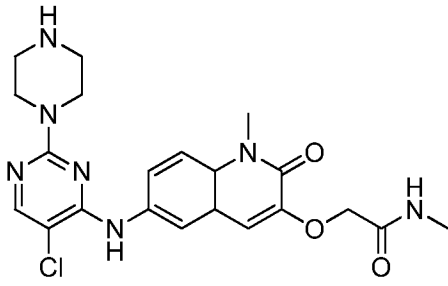


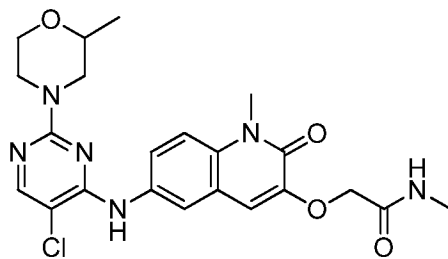
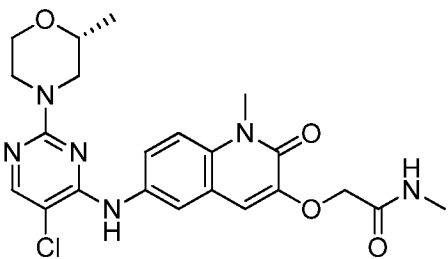
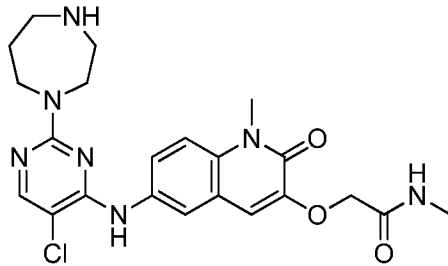
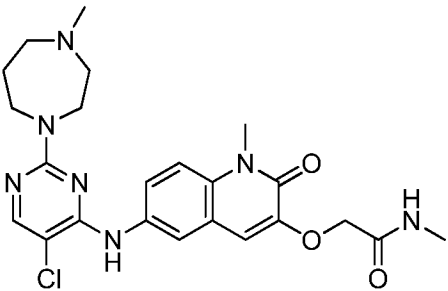
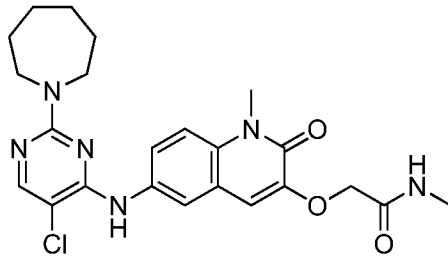
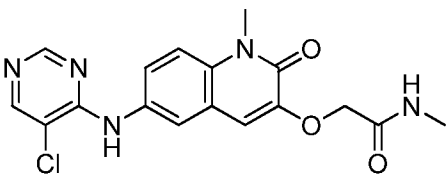
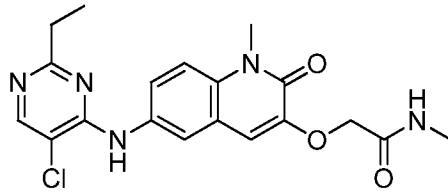
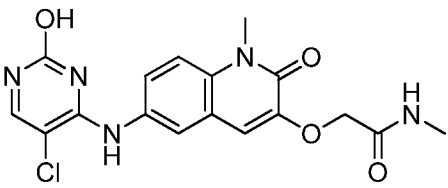
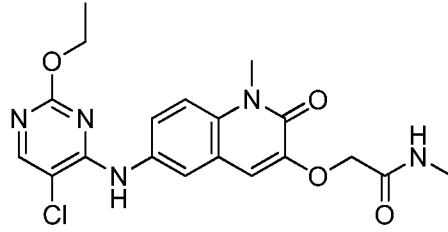
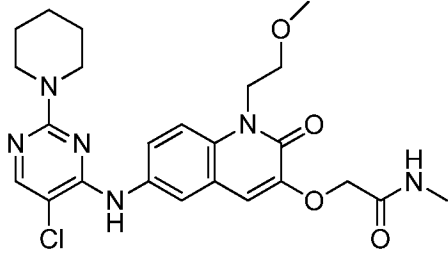
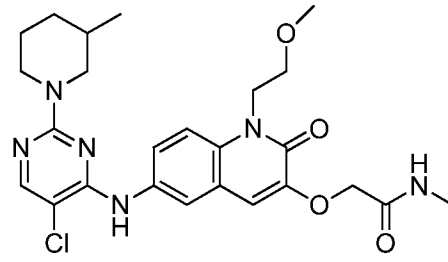
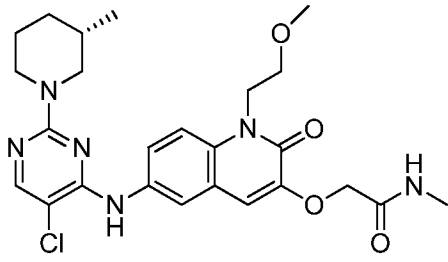


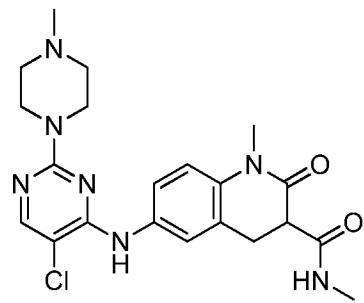
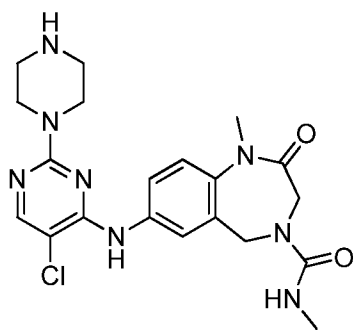
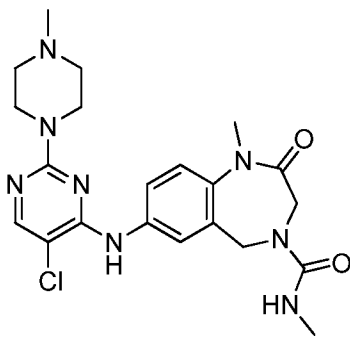
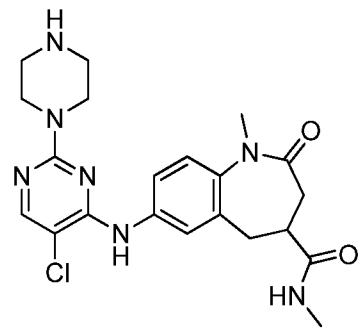
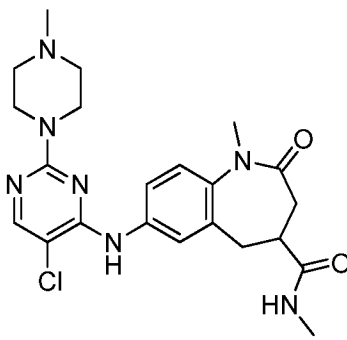
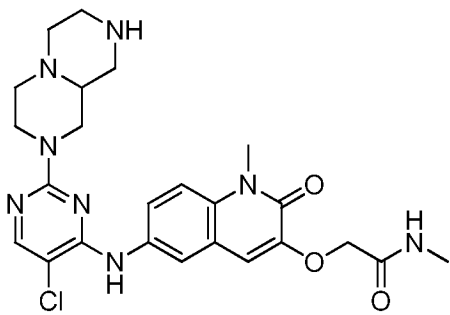
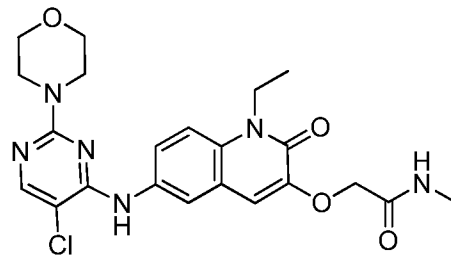
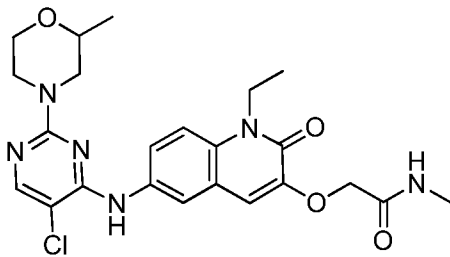
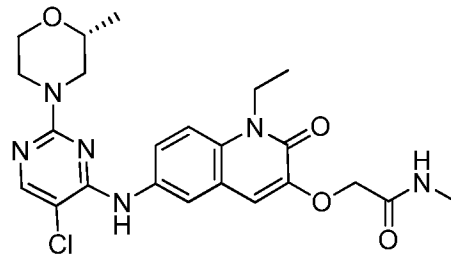
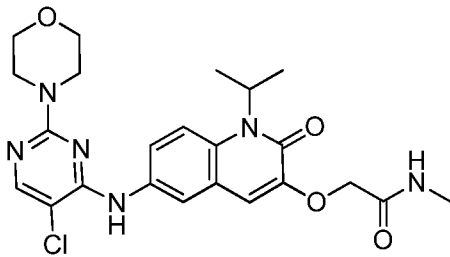
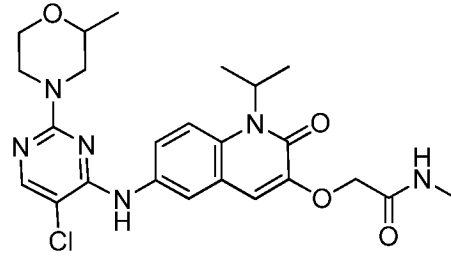
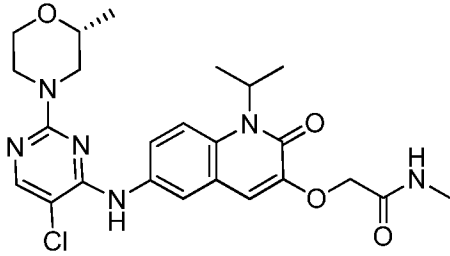
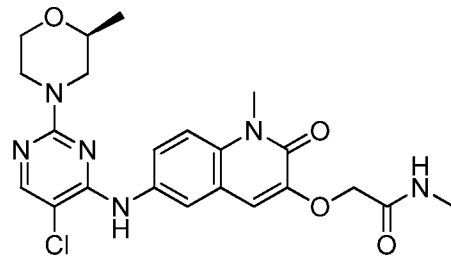
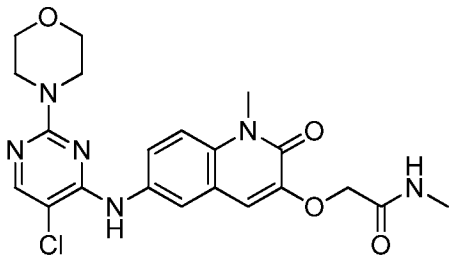


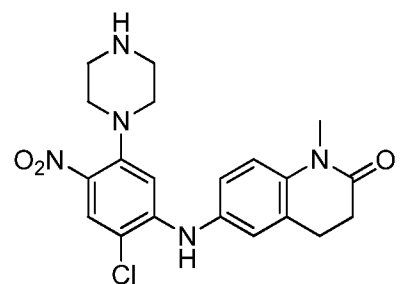
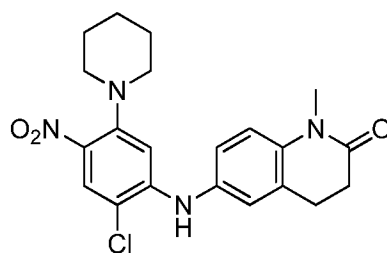
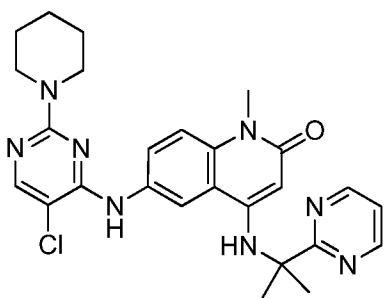
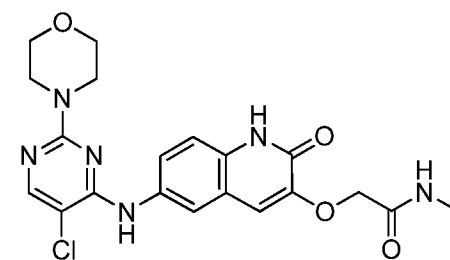
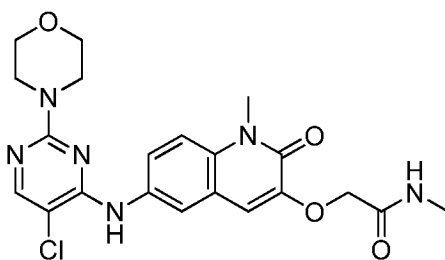
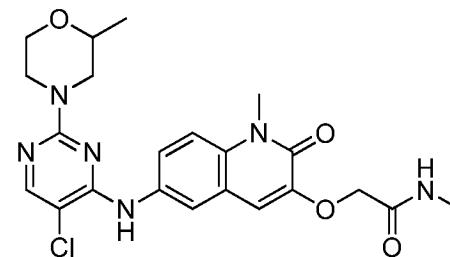
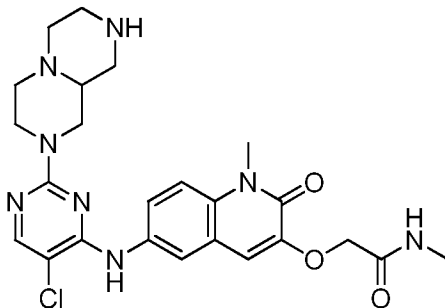
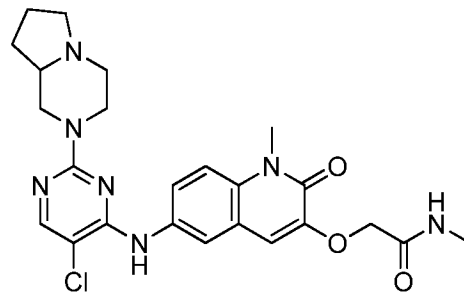
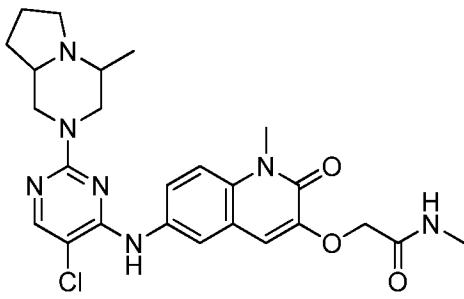
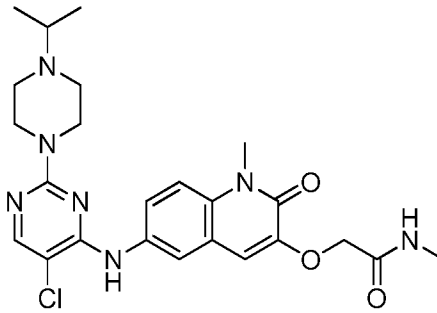
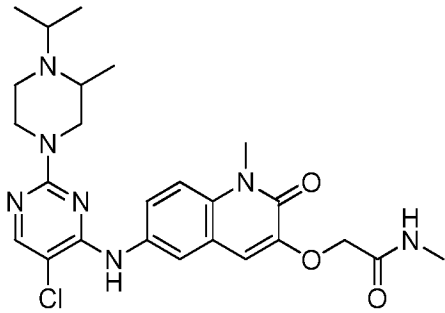
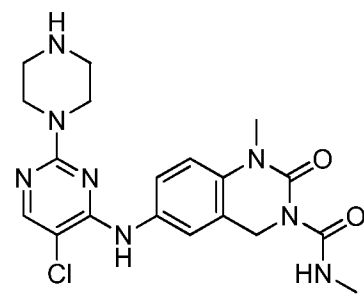
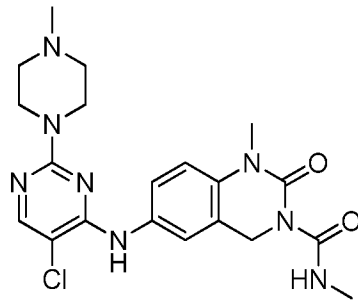
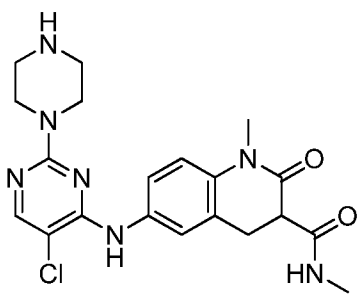


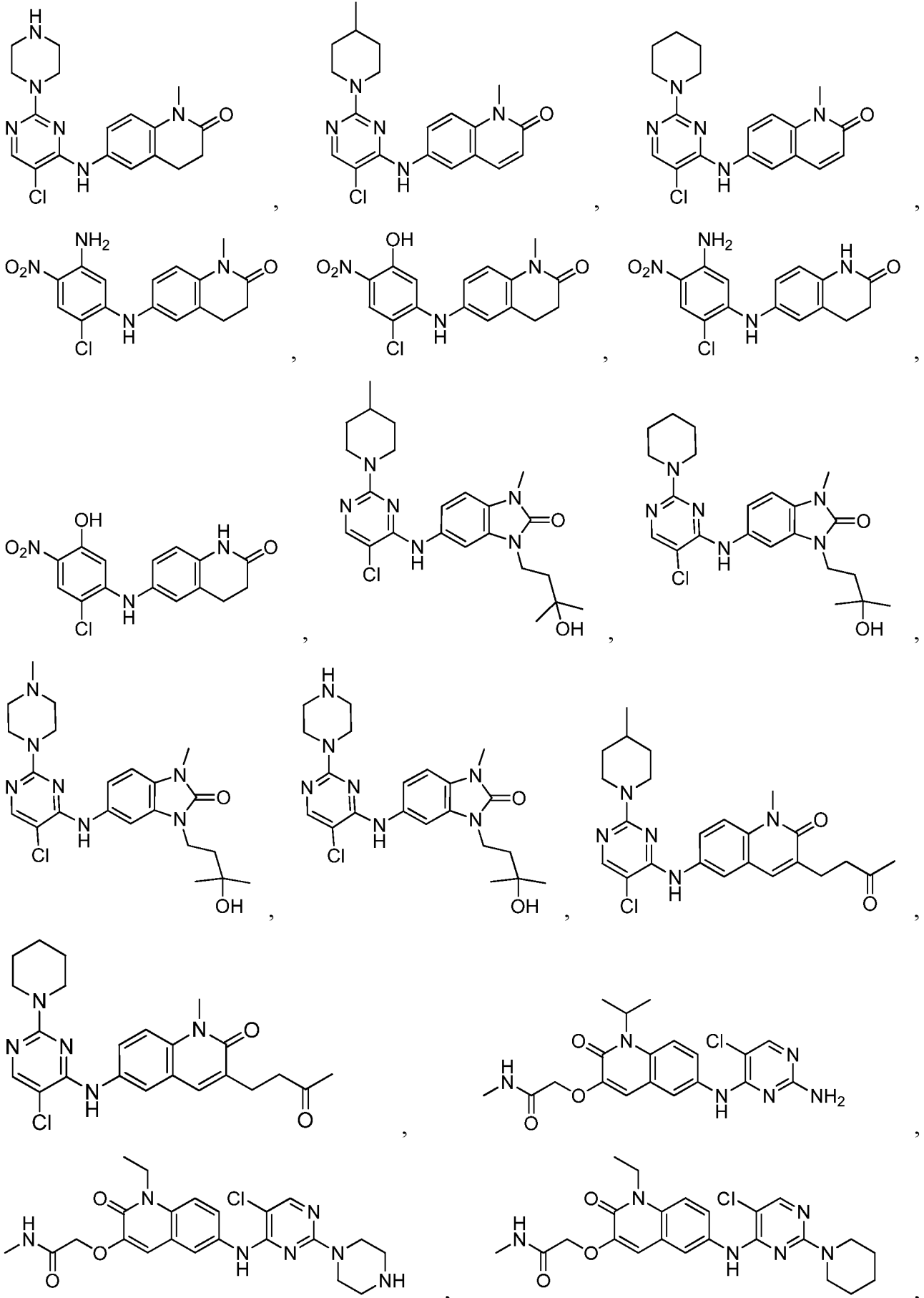


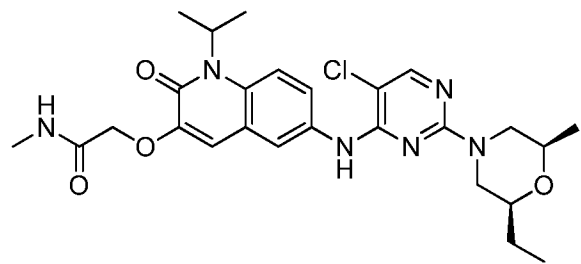
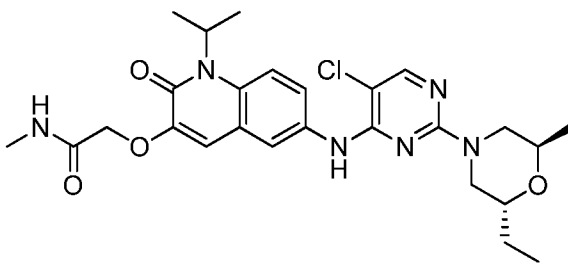
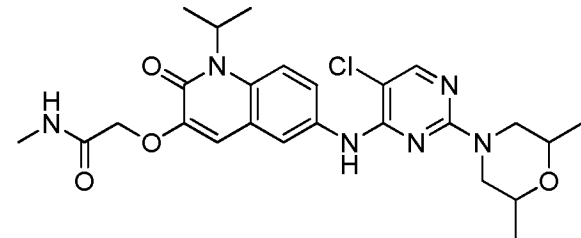
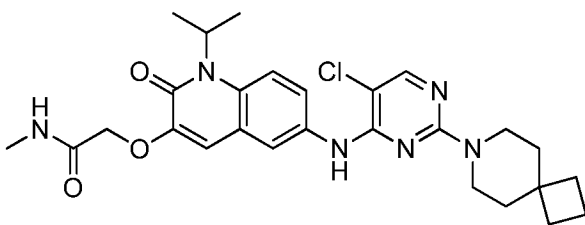
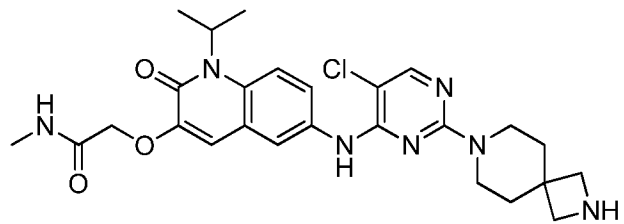
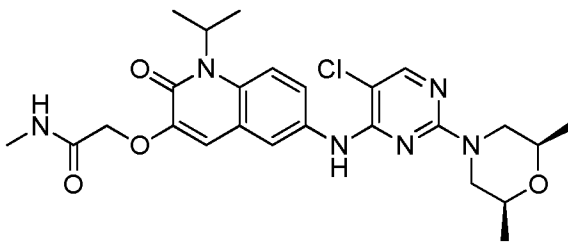
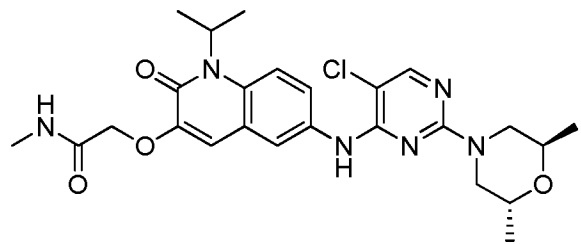
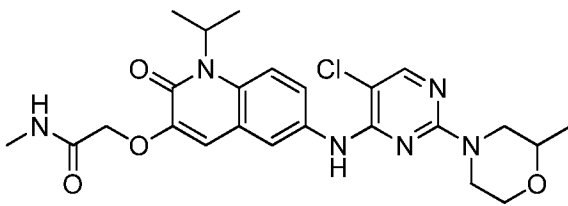
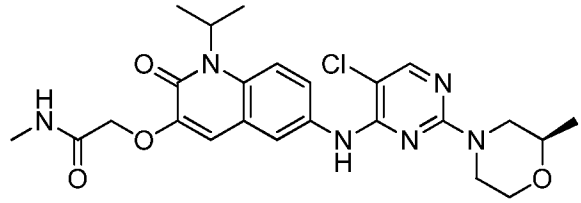
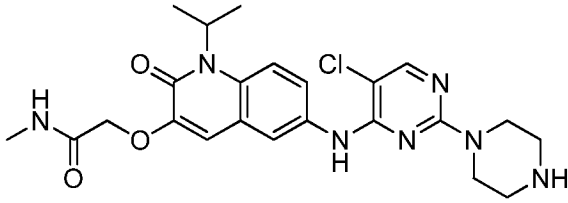
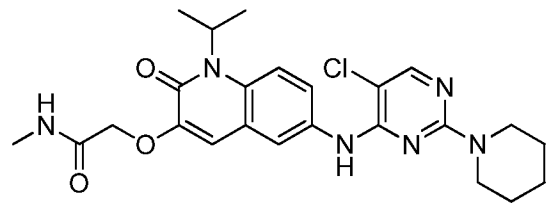
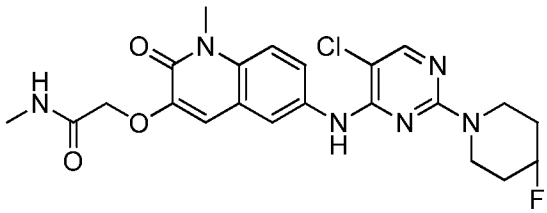


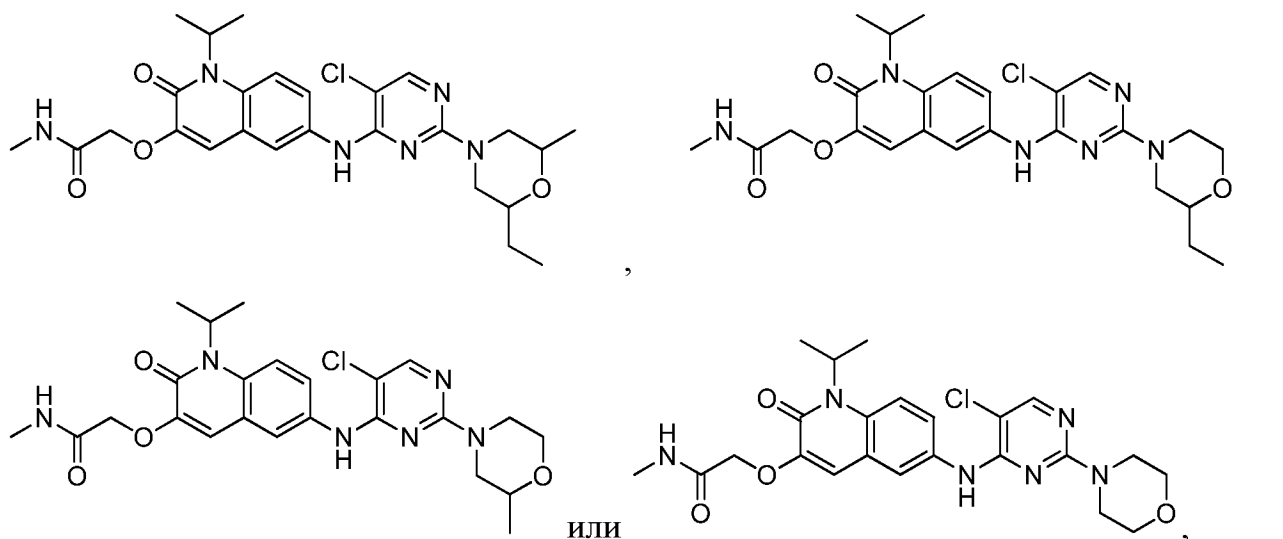






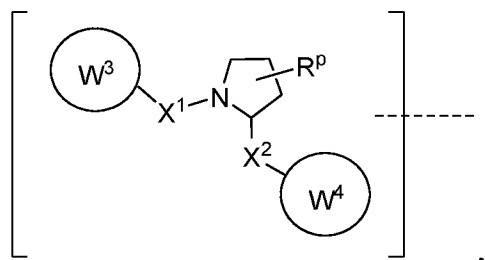






где представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

6. Соединение по любому из пп. 1—5, где VLM представляет собой химическую структуру, представленную



где:

каждый из X^1 , X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO и SO_2 ;

каждый из R^{Y3} , R^{Y4} независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 или более атомами галогена, C_{1-6} алкоксила, необязательно замещенного 0—3 группами R^P ;

R^P представляет собой 0, 1, 2 или 3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из H, галогена, -OH, C_{1-3} алкила, C=O;

W^3 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного T, необязательно замещенного $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$, необязательно замещенного $-T-N(R^{1a}R^{1b})$, необязательно замещенного -T-арила, необязательно замещенного -T-гетероарила, необязательно замещенного T-бигетероарила, необязательно замещенного -T-

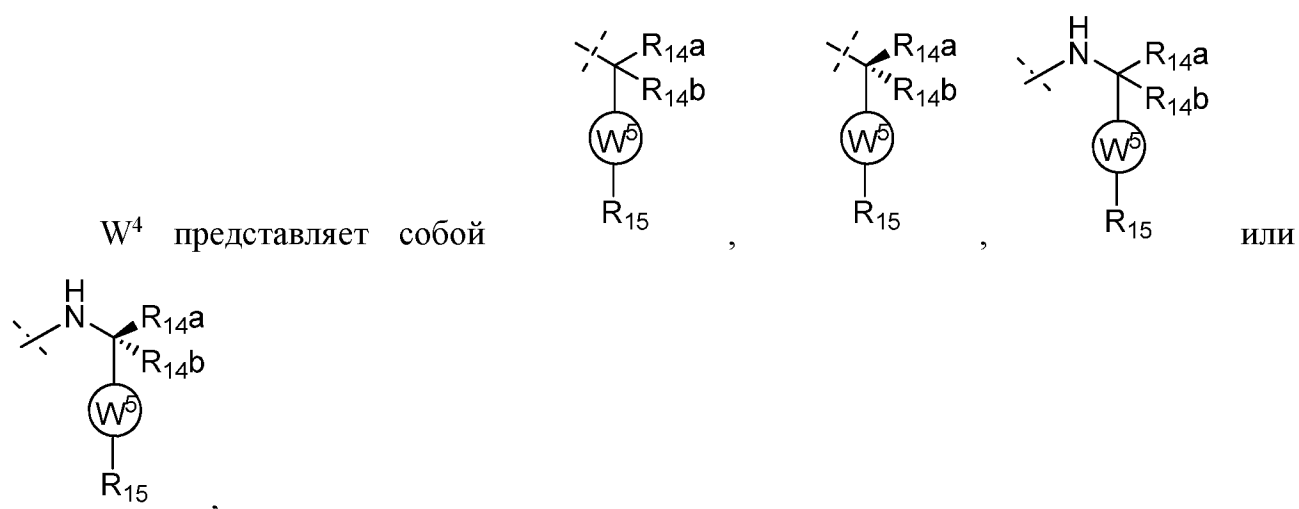
гетероциклила, необязательно замещенного -Т-бигетероциклила, необязательно замещенного -NR¹-Т-арила, необязательно замещенного -NR¹-Т-гетероарила или необязательно замещенного -NR¹-Т-гетероциклила;

X³ представляет собой C=O, R¹, R^{1a}, R^{1b};

каждый из R¹, R^{1a}, R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из H, линейной или разветвленной C₁-C₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или более атомами галогена или группами -OH, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, R^{Y3}SO₂, N(R^{Y3}R^{Y4})C=O, N(R^{Y3}R^{Y4})C=S, N(R^{Y3}R^{Y4})SO и N(R^{Y3}R^{Y4})SO₂;

Т выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, группы -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-C₁-C₆алкила, который является необязательно замещенным, линейным, разветвленным, или -(CH₂)_n-O-гетероциклила, который является необязательно замещенным, где каждая из метиленовых групп необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, необязательно замещенного алкокси, линейной или разветвленной C₁-C₆алкильной группы, необязательно замещенной 1 или более атомами галогена, C(O)NR¹R^{1a} или NR¹R^{1a}, или R¹ и R^{1a} соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклила, или групп -OH, или необязательно замещенной боковой цепи аминокислоты; и

n равняется 0—6,



каждый из R_{14a}, R_{14b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогеналкила или необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного

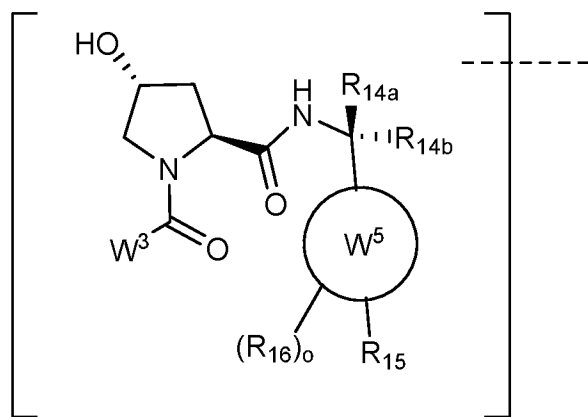
алкокси, необязательно замещенного гидроксилалкила, необязательно замещенного алкиламина, необязательно замещенного гетероалкила, необязательно замещенного алкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного алкоксигетероциклоалкила, COR_{26} , $CONR_{27a}R_{27b}$, $NHCOR_{26}$ или $NHCH_3COR_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—5-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклил, при этом спирогетероциклил не является эпоксидом или азиридином;

W^5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила (например, W^5 необязательно замещен одним или более [например, 1, 2, 3, 4 или 5] из атомов галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, гидрокси или необязательно замещенного галогеналкокси), и

R_{15} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO_2 , $NR_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного циклогетероалкила;

и где пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного PTM, другого ULM (ULM') или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один PTM, или ULM', или оба из них с ULM.

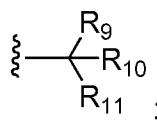
7. Соединение по любому из пп. 1—6, где VLM представляет собой химическую структуру, представленную



где:

W^3 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила,

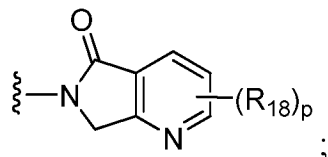
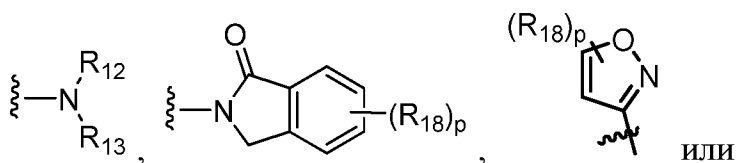
необязательно замещенного гетероарила или



R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, необязательно замещенный гетероарил или галогеналкил, или R_9 , R_{10} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил;

R_{11} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гетероарила,

необязательно замещенного арила,



R_{12} выбран из группы, состоящей из H или необязательно замещенного алкила;

R_{13} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкилкарбонила, необязательно замещенного (циклоалкил)алкилкарбонила, необязательно замещенного аралкилкарбонила, необязательно замещенного арилкарбонила, необязательно замещенного (гетероциклил)карбонила или необязательно замещенного аралкила;

каждый из R_{14a} , R_{14b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогеналкила или необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкокси, аминометила, алкиламинометила, алкоксиметила, необязательно замещенного гидроксилалкила, необязательно замещенного алкиламина, необязательно замещенного гетероалкила, необязательно замещенного алкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного алкоксигетероциклоалкила, $CONR_{27a}R_{27b}$, CH_2NHCOR_{26} или $(CH_2)N(CH_3)COR_{26}$; и другой из R_{14a} и R_{14b} представляет собой H; или R_{14a} , R_{14b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3—6-членный циклоалкил, гетероциклоалкил, спироциклоалкил или спирогетероциклил, при этом спирогетероциклил не является эпоксидом или азиридином;

W^5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила (например, W^5 необязательно замещен одним или более [например, 1, 2, 3, 4 или 5] из атомов галогена, CN, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, гидрокси или необязательно замещенного галогеналкокси),

R_{15} выбран из группы, состоящей из H; галогена; CN; OH; NO_2 ; $NR_{14a}R_{14b}$; OR_{14a} ; $CONR_{14a}R_{14b}$; $NR_{14a}COR_{14b}$; $SO_2NR_{14a}R_{14b}$; $NR_{14a}SO_2R_{14b}$; необязательно замещенного алкила; необязательно замещенного галогеналкила; необязательно замещенного галогеналкокси; необязательно замещенного арила; необязательно замещенного гетероарила; необязательно замещенного циклоалкила; или необязательно замещенного циклогетероалкила;

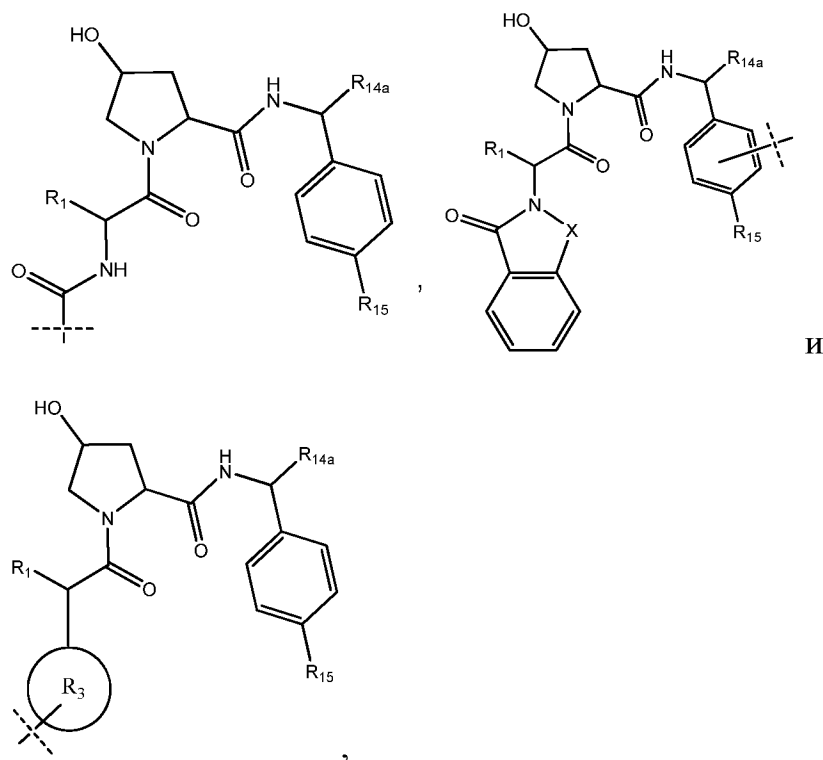
каждый R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из CN, галогена, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, гидрокси или необязательно замещенного галогеналкокси;

о равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного алкокси, циано, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, галогеналкокси или линкера; и

р равняется 0, 1, 2, 3 или 4, и где пунктирная линия указывает на участок присоединения по меньшей мере одного PTM или химического линкерного фрагмента, связывающего по меньшей мере один PTM с ULM.

8. Соединение по любому из пп. 1—5, где VLM имеет химическую структуру, выбранную из группы:



где:

R_1 представляет собой H, этил, изопропил, трет-бутил, втор-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, необязательно замещенный гетероарил или галогеналкил;

R_{14a} представляет собой H, галогеналкил, необязательно замещенный алкил, метил, фторметил, гидроксиметил, этил, изопропил или циклопропил;

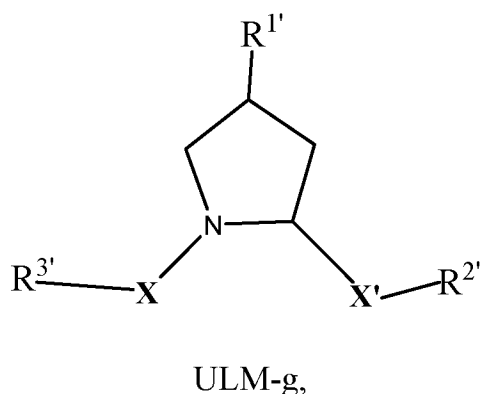
R_{15} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NO₂, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила; необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного галогеналкокси, необязательно замещенного циклоалкила или необязательно замещенного циклогетероалкила;

X представляет собой C, CH₂ или C=O;

R₃ отсутствует или необязательно представляет собой замещенный 5- или 6-членный гетероарил; и

где пунктирная линия указывает на участок присоединения химического линкерного фрагмента, связывающего PTM с ULM.

9. Соединение по любому из пп. 1—5, где CLM содержит группу в соответствии с химической структурой



где:

R^{1'} в ULM-g представляет собой необязательно замещенную C₁-C₆алкильную группу, необязательно замещенный -(CH₂)_nOH, необязательно замещенный -(CH₂)_nSH, необязательно замещенную (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкильную группу, необязательно замещенную (CH₂)_n-WCOCW-(C₀-C₆)алкильную группу, содержащую эпоксидный фрагмент WCOCW, где каждый W независимо представляет собой H или C₁-C₃алкильную группу, необязательно замещенный -(CH₂)_nCOOH, необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂)_nNHC(O)-R'', необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-N(R'')₂, необязательно замещенный -(CH₂)_nOC(O)-N(R'')₂, -(CH₂O)_nH, необязательно замещенный -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂O)_nCOOH, необязательно замещенный -(OCH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(OCH₂)_nNHC(O)-R'', необязательно замещенный -(CH₂O)_nC(O)-N(R'')₂, -(CH₂CH₂O)_nH, необязательно замещенный -(CH₂CH₂O)_nCOOH, необязательно замещенный -(OCH₂CH₂)_nO-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(CH₂CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкил), необязательно замещенный -(OCH₂CH₂)_nNHC(O)-R'', необязательно

замещенный $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}'')_2$, необязательно замещенный $-\text{SO}_2\text{R}_s$, необязательно замещенный $\text{S}(\text{O})\text{R}_s$, NO_2 , CN или галоген (F, Cl, Br, I, предпочтительно F или Cl);

каждый R'' в ULM-g независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу, которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно фтором);

R_s в ULM-g представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или группу $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}'')_2$;

каждый из X и X' в ULM-g независимо представляет собой $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $-\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ (предпочтительно X и X' одновременно представляют собой $\text{C}=\text{O}$);

$\text{R}^{2'}$ в ULM-g представляет собой необязательно замещенную $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ алкильную группу, необязательно замещенную группу $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w\text{N}(\text{R}'')_2$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -гетероарил, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_v\text{NR}''(\text{SO}_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w-\text{N}(\text{R}'')_2$, необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -гетероарил или необязательно замещенный $-\text{NR}''-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})_v\text{NR}''(\text{SO}_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенную $-\text{X}^{\text{R}^{2'}}$ -алкильную группу; необязательно замещенную $-\text{X}^{\text{R}^{2'}}$ -арильную группу; необязательно замещенную $-\text{X}^{\text{R}^{2'}}$ -гетероарильную группу; необязательно замещенную $-\text{X}^{\text{R}^{2'}}$ -гетероциклическую группу; необязательно замещенный;

$\text{R}^{3'}$ в ULM-g представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w-\text{N}(\text{R}'')_2$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})_u(\text{NR}'')_v(\text{SO}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-$

$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-N(R'')_2$, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR''C(O)R''$, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил, необязательно замещенный $-NR''-(CH_2)_n-C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероцикл, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -алкил, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-N(R'')_2$, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w-NR''C(O)R''$, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -арил, необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероарил или необязательно замещенный $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$ -гетероциклил; $-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ - $(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -алкильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ - $(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -арильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ - $(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -гетероарильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-(V)_{n'}$ - $(CH_2)_n-(V)_{n'}$ -гетероциклильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_{m'}$ - $(V)_{n'}$ -алкильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_{m'}$ - $(V)_{n'}$ -арильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_{m'}$ - $(V)_{n'}$ -гетероарильную группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_n-N(R_1')(C=O)_{m'}$ - $(V)_{n'}$ -гетероциклильную группу, необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -алкильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -арильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -гетероарильную группу; необязательно замещенную $-X^{R3'}$ -гетероциклическую группу; необязательно замещенный;

каждый из R_{1N} и R_{2N} в ULM-g независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одной или двумя гидроксильными группами и не более чем тремя галогенсодержащими группами, или необязательно замещенный $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -гетероарил или $-(CH_2)_n$ -гетероциклильную группу;

V в ULM-g представляет собой O, S или NR'' ;

каждый $R_{1'}$ в ULM-g независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу;

каждый из $X^{R2'}$ и $X^{R3'}$ в ULM-g независимо представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2)_n-\text{CH}(X_v)=\text{CH}(X_v)-$ (цис или транс), $-\text{CH}_2)_n-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ или C_3 - C_6 циклоалкильную группу, где X_v представляет собой H, галоген или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена;

каждый m в ULM-g независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый m' в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый n в ULM-g независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый n' в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый u в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

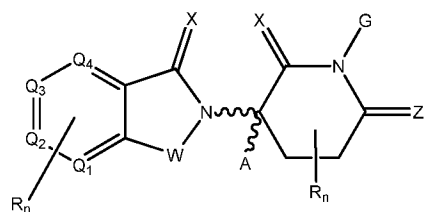
каждый v в ULM-g независимо равняется 0 или 1;

каждый w в ULM-g независимо равняется 0 или 1; и

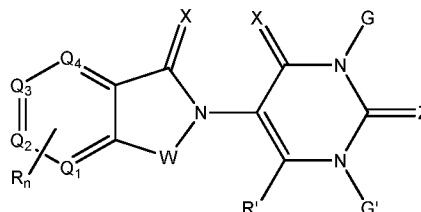
любые один или более из $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X и X' в ULM-g необязательно модифицированы с возможностью ковалентного связывания с группой РТМ посредством линкерной группы, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

10. Соединение по любому из пп. 1—5, где CLM выбран из группы, состоящей из талидомида, леналидомида, помалидомида, их аналогов, их изостеров или их производных.

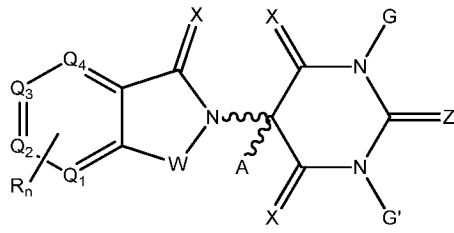
11. Соединение по любому из пп. 1—5, где CLM имеет химическую структуру, представленную



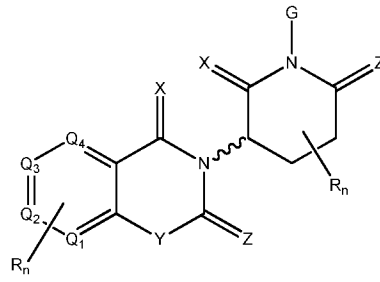
(a1)



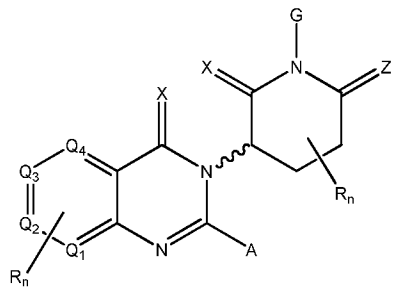
(b)



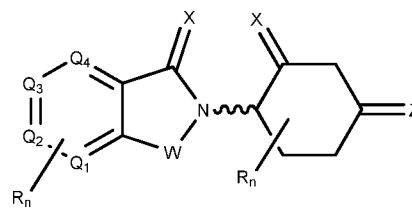
(c)



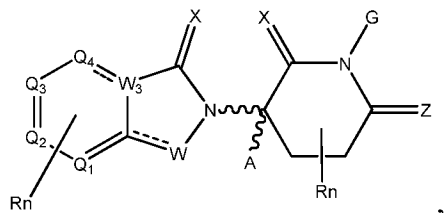
(d1)



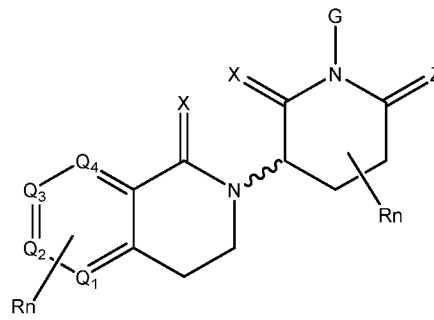
(e)



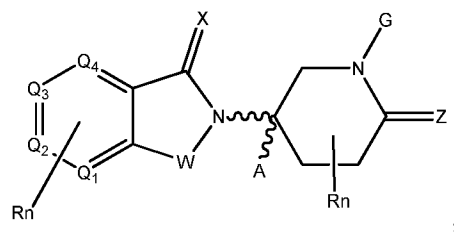
(f)



(a2)

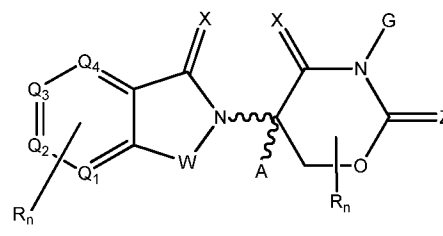


(d2)



(a3)

ИЛИ



(a4)

где:

W выбран из группы, состоящей из CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

W₃ выбран из C или N;

каждый X отсутствует или независимо выбран из группы, состоящей из O, S и CH₂;

Y выбран из группы, состоящей из CH₂, -C=CR', NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z отсутствует или выбран из группы, состоящей из O, S и CH₂;

G и G' независимо выбраны из группы, состоящей из H, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOR, R'OCORR'', CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного с помощью R', и бензила, необязательно замещенного с помощью R';

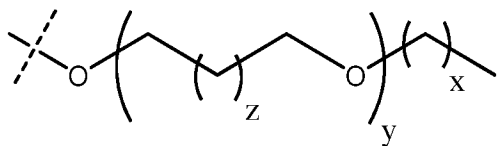
Q₁, Q₂, Q₃ и Q₄ представляют собой атом углерода C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

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

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

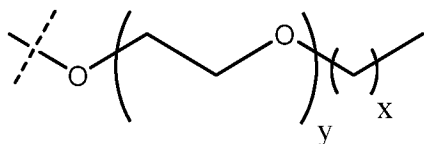
R включает H, -CONR'R'', -C(=O)R', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, (-CR'O)_nR'', необязательно замещенный гетероциклил, -арил (например необязательно замещенный C₅-C₇арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкиларил, предусматривающий по меньшей мере одно из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₅-C₇арила или их комбинаций), -гетероарил, незамещенный или 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, С3-С6циклоалкила) или арила (например, С5-С7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или

более из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, С3-С6циклоалкила) или арила (например, С5-С7арила)), необязательно замещенный



(например, необязательно замещенный одним или более


из галогена, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, С3-С6циклоалкила) или арила (например, С5-С7арила)), необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ и -OCF₃, где по меньшей мере один из R или W модифицирован с возможностью ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, VLM или CLM';

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

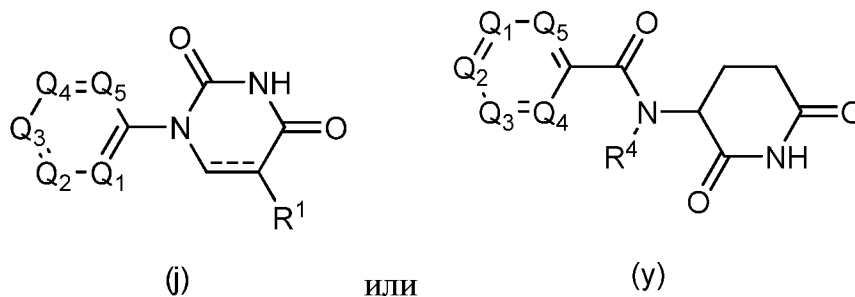
R' и R'' независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенной гетероциклической группы, -C(=O)R и необязательно замещенного гетероциклила;

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

 представляет собой одинарную связь или двойную связь; и

 представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность.

12. Соединение по любому из пп. 1—5, где CLM имеет химическую структуру, представленную



где:

каждый из Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 независимо представляет собой атом углерода С или N, замещенный группой, независимо выбранной из R^2 , N или N-оксида;

R^1 отсутствует или выбран из H, OH, CN, C1-С3алкила, C=O;

R^2 отсутствует или выбран из группы, состоящей из H, OH, CN, C1-С3алкила, CHF₂, CF₃, CHO, C(=O)NH₂;

R^3 выбран из H, алкила (например, C1-С6- или C1-С3алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-С6- или C1-С3алкила), алкокси (например, C1-С6- или C1-С3алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-С6- или C1-С3алкоксила), 3-5 членного циклоалкила или циклогетероалкила;

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

R^5 выбран из H, галогена, амина, алкила (например, C1-С3алкила), замещенного алкила (например, замещенного C1-С3алкила), алкокси (например, C1-С3алкоксила), замещенного алкокси (например, замещенного C1-С3алкоксила), NR²R³, C(=O)OR², C(=O)R², необязательно замещенного фенила;

\diagup представляет собой одинарную или двойную связь; и

CLM ковалентно присоединен к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM или CLM (или CLM').

13. Соединение по любому из пп. 1—12, где линкер (L) содержит химическое структурное звено, представленное формулой:



где:

$-(A^L)_q$ представляет собой группу, которая соединена с по меньшей мере одним из ULM, PTM или с обоими;

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

каждый A независимо выбран из группы, состоящей из $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спироциклоалкила, необязательно замещенного 0—9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₃₋₁₁гетероциклила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спирогетероциклила, необязательно замещенного 0—8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арила, необязательно замещенного 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, гетероарила, необязательно замещенного 0—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 0—4 группами R^{L5}; и

каждый из R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} и R^{L5} независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₈алкил, OC₁₋₈алкил, SC₁₋₈алкил, NHC₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, C₃₋₁₁циклоалкил, арил, гетероарил, C₃₋₁₁гетероциклил, OC₁₋₈циклоалкил, SC₁₋₈циклоалкил, NHC₁₋₈циклоалкил, N(C₁₋₈циклоалкил)₂, N(C₁₋₈циклоалкил)(C₁₋₈алкил), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈алкил, P(O)(OC₁₋₈алкил)(C₁₋₈алкил), P(O)(OC₁₋₈алкил)₂, CC-C₁₋₈алкил, CCH, CH=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=CH(C₁₋₈алкил), C(C₁₋₈алкил)=C(C₁₋₈алкил)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈алкил)₃, Si(OH)(C₁₋₈алкил)₂, COC₁₋₈алкил, CO₂H, галоген, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈алкил, SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, SONHC₁₋₈алкил, SON(C₁₋₈алкил)₂, CONHC₁₋₈алкил, CON(C₁₋₈алкил)₂, N(C₁₋₈алкил)CONH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил)CON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH(C₁₋₈алкил), NHCON(C₁₋₈алкил)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈алкил)SO₂NH(C₁₋₈алкил), N(C₁₋₈алкил) SO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NHSO₂NH(C₁₋₈алкил), NHSO₂N(C₁₋₈алкил)₂, NHSO₂NH₂.

14. Соединение по любому из пп. 1—13, где линкер (L) представляет собой полиэтиленоксигруппу, необязательно замещенную арилом или фенилом, содержащую от 1 до 10 этиленгликолевых звеньев.

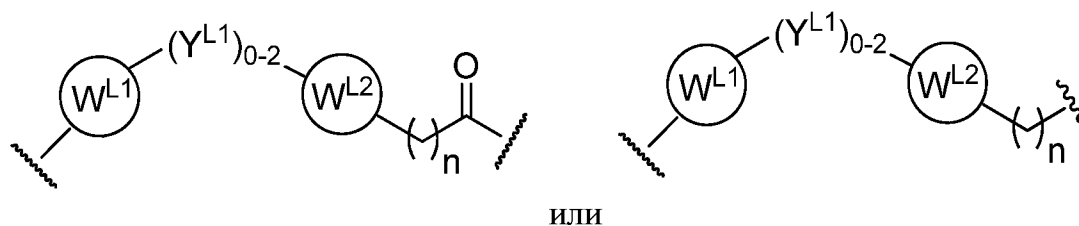
15. Соединение по любому из пп. 1—12, где линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀алкил (например, C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇-, C₈-, C₉-, C₁₀-, C₁₁-, C₁₂-, C₁₃-, C₁₄-, C₁₅-, C₁₆-, C₁₇-, C₁₈-, C₁₉-, C₂₀-, C₂₁-, C₂₂-, C₂₃-, C₂₄-, C₂₅-, C₂₆-, C₂₇-, C₂₈-, C₂₉-, C₃₀-, C₃₁-, C₃₂-, C₃₃-, C₃₄-, C₃₅-, C₃₆-, C₃₇-, C₃₈-, C₃₉-, C₄₀-, C₄₁-, C₄₂-, C₄₃-, C₄₄-, C₄₅-, C₄₆-, C₄₇-, C₄₈-, C₄₉- или C₅₀алкил), 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, при условии, что отсутствует связь гетероатом-гетероатом (например, отсутствуют какие-либо гетероатомы, соединенные ковалентной связью или расположенные рядом).

16. Соединение по любому из пп. 1—12, где линкер (L) включает необязательно замещенный C₁-C₅₀алкил (например, C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇-, C₈-, C₉-, C₁₀-, C₁₁-, C₁₂-, C₁₃-, C₁₄-, C₁₅-, C₁₆-, C₁₇-, C₁₈-, C₁₉-, C₂₀-, C₂₁-, C₂₂-, C₂₃-, C₂₄-, C₂₅-, C₂₆-, C₂₇-, C₂₈-, C₂₉-, C₃₀-, C₃₁-, C₃₂-, C₃₃-, C₃₄-, C₃₅-, C₃₆-, C₃₇-, C₃₈-, C₃₉-, C₄₀-, C₄₁-, C₄₂-, C₄₃-, C₄₄-, C₄₅-, C₄₆-, C₄₇-, C₄₈-, C₄₉- или C₅₀алкил), где:

каждый атом углерода необязательно замещен CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, C₃₋₁₁циклоалкилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спироциклоалкилом, необязательно замещенным 0—9 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₃₋₁₁гетерооциклилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, C₅₋₁₃спирогетероциклилом, необязательно замещенным 0—8 группами R^{L1} и/или R^{L2}, арилом, необязательно замещенным 0—6 группами R^{L1} и/или R^{L2}, гетероарилом, необязательно замещенным 0—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 0—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) $_2$, $CO C_{1-8}$ -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) $_2$, $NHSO_2NH_2$.

17. Соединение по любому из пп. 1—16, где линкер (L) содержит следующую химическую структуру:



где:

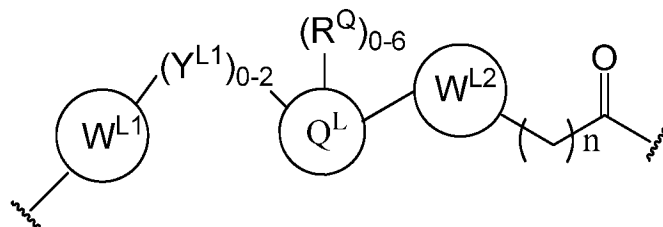
каждый из W^{L1} и W^{L2} отсутствует или независимо представляет собой 4—8-членное кольцо, содержащее 0—4 гетероатома, необязательно замещенное с помощью RQ, при этом каждый RQ независимо представляет собой H, галоген, OH, CN, CF_3 , незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} , незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} -алкокси, или 2 группы RQ, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—4 гетероатома;

каждый Y^{L1} независимо представляет собой связь, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} -алкил, и необязательно один или более атомов C заменены O; или незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} -алкокси;

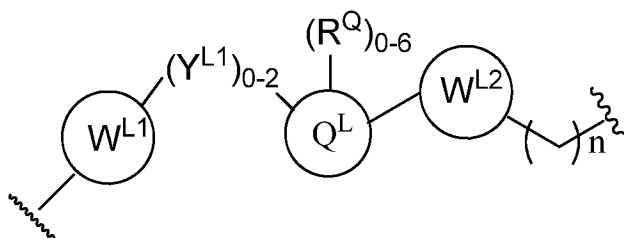
n равняется 0—10; и

 указывает на точку присоединения к РТМ или ULM.

18. Соединение по любому из пп. 1—16, где линкер (L) содержит следующую химическую структуру:



ИЛИ



где:

каждый из W^{L1} и W^{L2} отсутствует или независимо представляет собой арил, гетероарил, циклическую группу, гетероциклическую группу, C_{1-6} алкил, и необязательно один или более атомов С заменены О, C_{1-6} алкен, и необязательно один или более атомов С заменены О, C_{1-6} алкин, и необязательно один или более атомов С заменены О, бициклическую группу, биарил, бигетероарил или бигетероциклическую группу, каждый из которых необязательно замещен R^Q , при этом каждая R^Q независимо представляет собой Н, галоген, ОН, CN, CF_3 , гидроксил, нитро, $C\equiv CH$, C_2 -алкенил, C_2 -алкинил, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкокси, OC_{1-3} алкил, необязательно замещенный с помощью 1 или более $-F$, ОН, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, или 2 группы R^Q , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—4 гетероатома;

каждый Y^{L1} независимо представляет собой связь; NR^{YL1} ; О; S; NR^{YL2} ; $CR^{YL1}R^{YL2}$; $C=O$; $C=S$; SO; SO_2 ; незамещенный или замещенный линейный или

разветвленный C₁-C₆алкил с одним или более атомами С, необязательно замененными О; незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C₁-C₆алкокси;

Q^L представляет собой 3—6-членное алициклическое или ароматическое кольцо с 0—4 гетероатомами, необязательно содержащее мостиковую связь, необязательно замещенное с помощью 0—6 R^Q, при этом каждая R^Q независимо представляет собой H, линейный или разветвленный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена или C₁₋₆алкоксилем, или 2 группы R^Q, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—2 гетероатома;

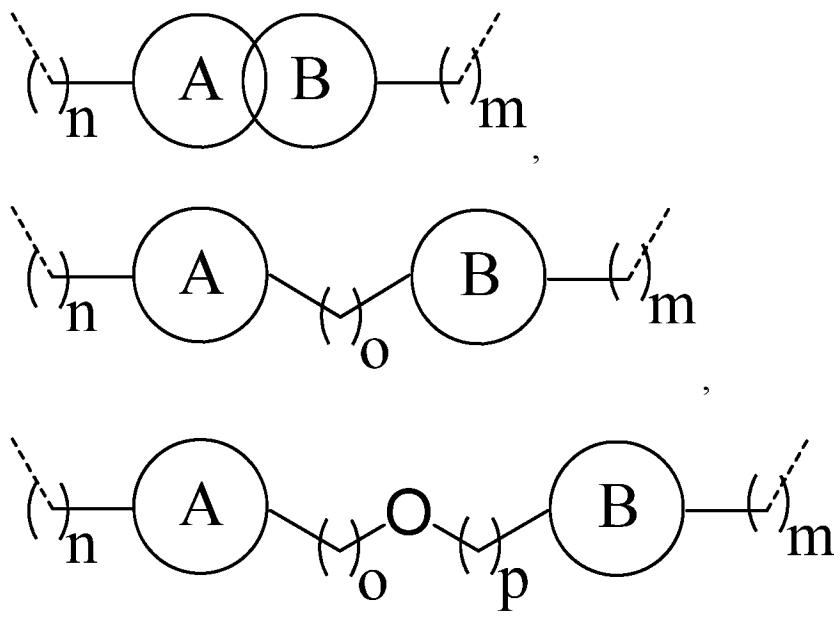
каждый из R^{YL1}, R^{YL2} независимо представляет собой H; OH; линейный или разветвленный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена или C₁₋₆алкоксилем; или R¹, R² вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3—8-членную кольцевую систему, содержащую 0—2 гетероатома;

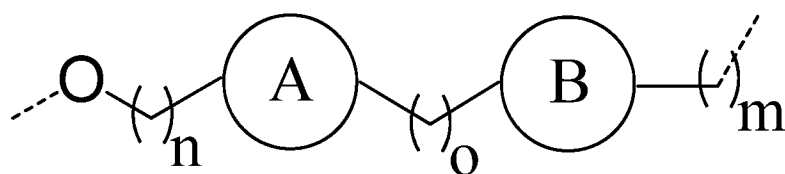
n равняется 0—10; и

↘ указывает на точку присоединения к PTM или ULM.

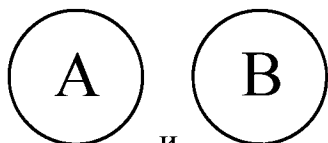
19. Соединение по любому из пп. 1—18, где L представляет собой средство для ковалентного связывания PTM с ULM.

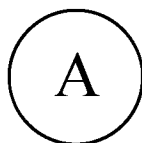
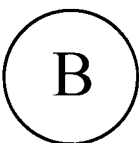
20. Соединение по любому из пп. 1—16, где линкер (L) выбран из группы, состоящей из:





где:

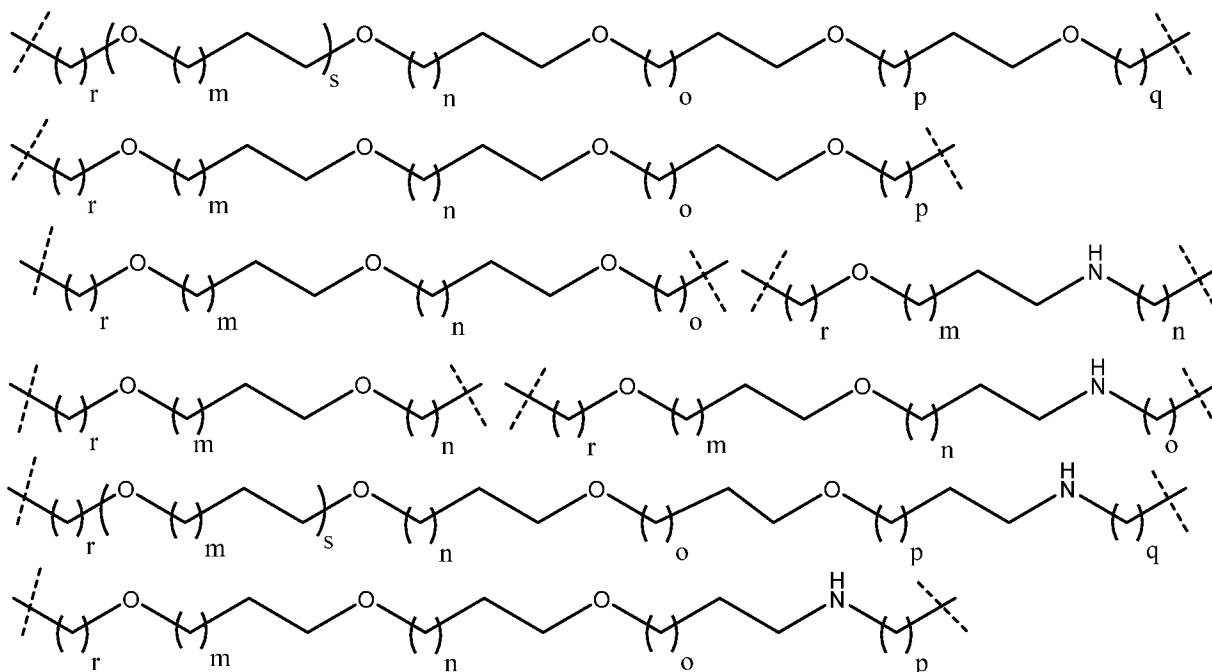


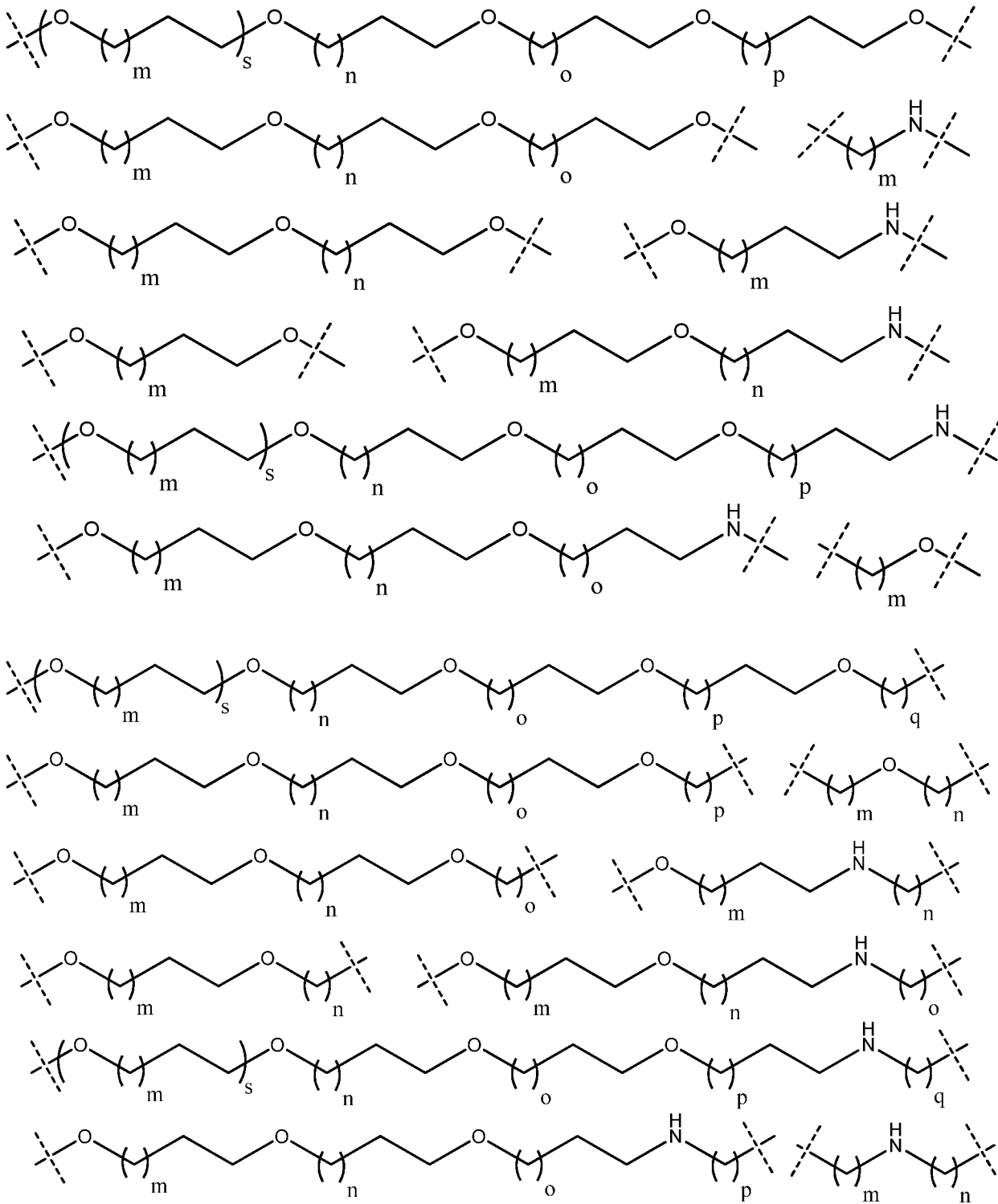
каждый из  и  независимо представляет собой 3—7-членный циклоалкил или гетероциклоалкил (например, 4—6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил), где перекрывающиеся круги указывают на спироциклические кольца;

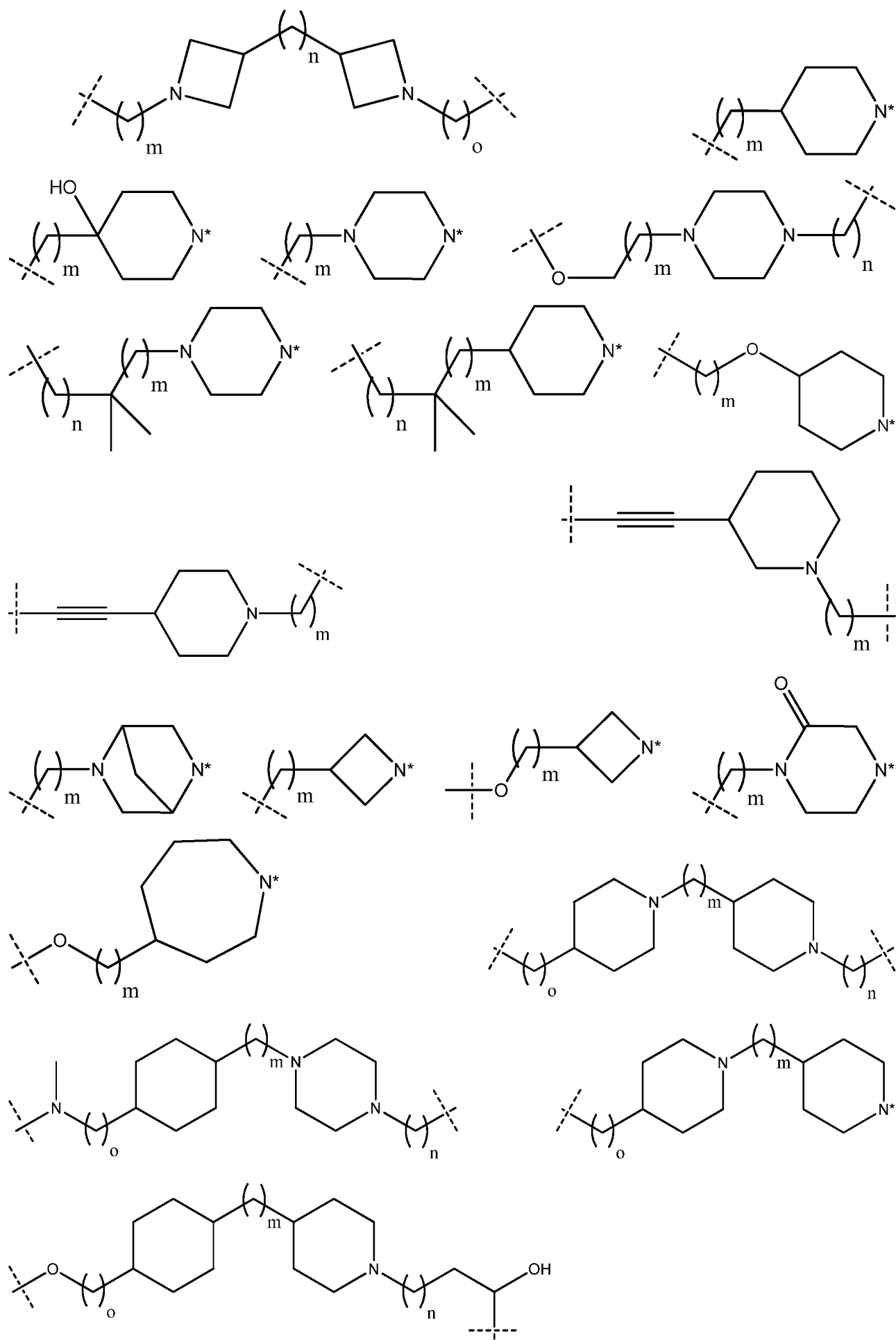
каждый из m , n , o и r независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

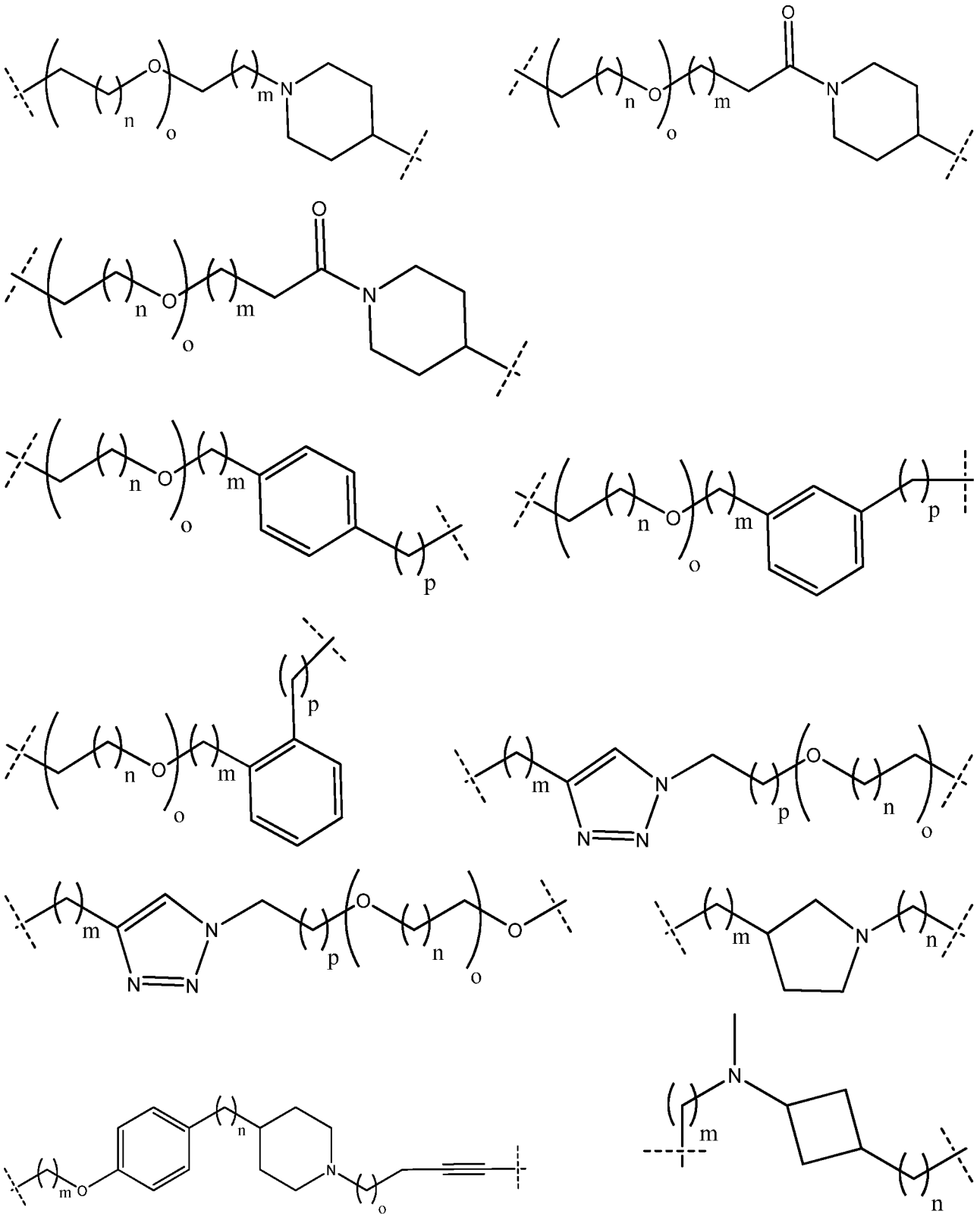
 указывает на точку присоединения к РТМ или ULM.

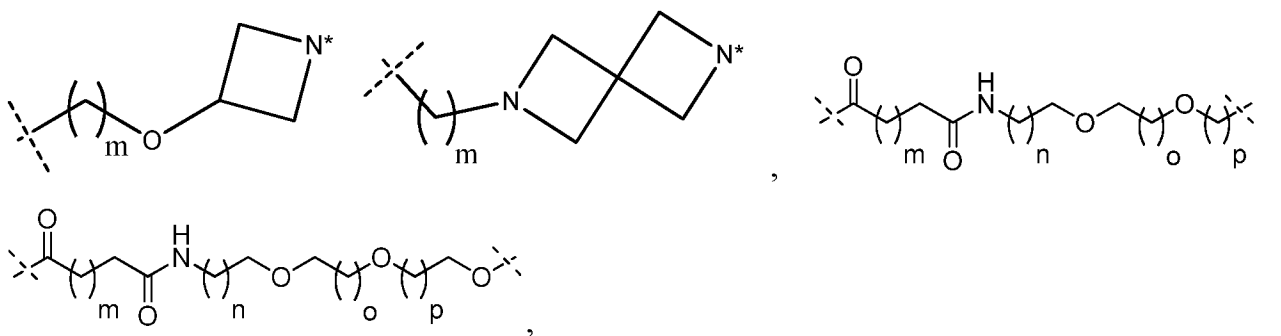
21. Соединение по любому из пп. 1—16, где линкер (L) выбран из группы, состоящей из:












где:

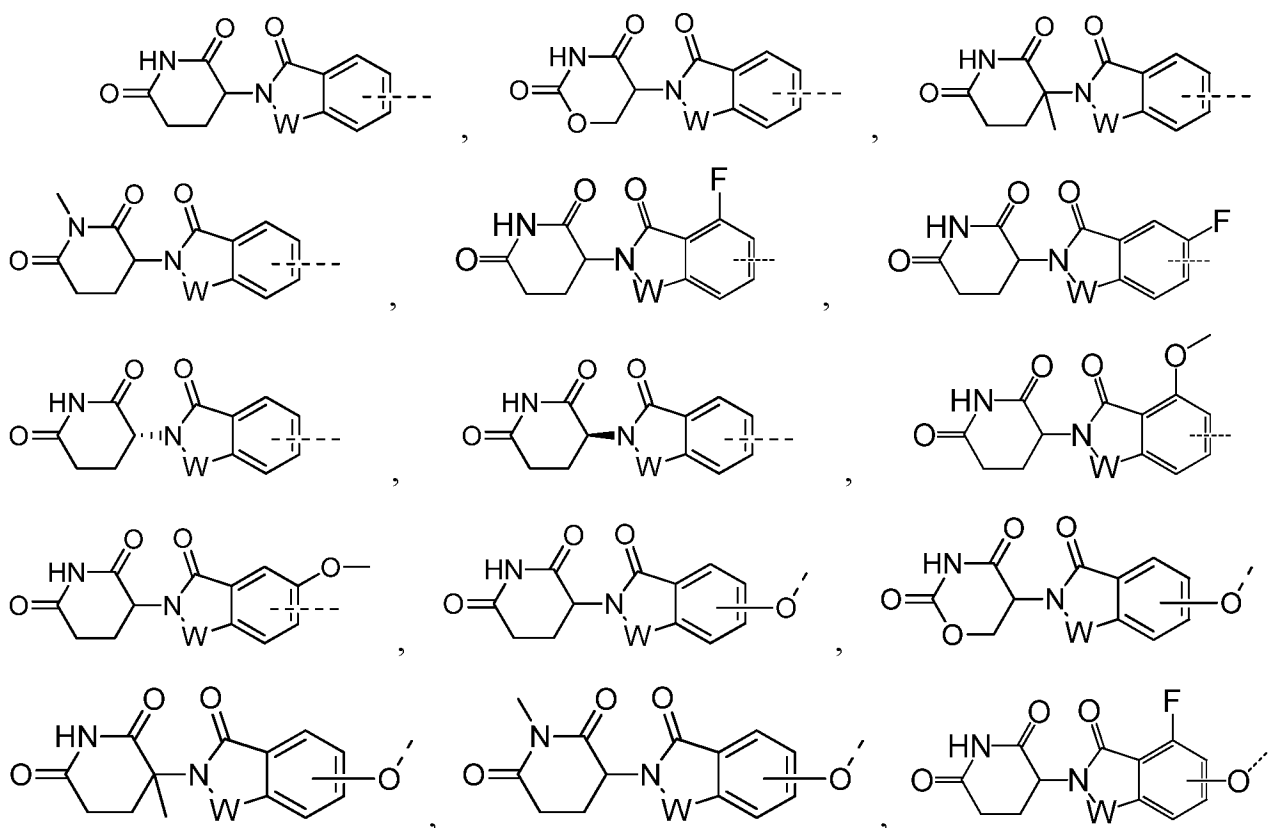
N* представляет собой атом азота, который ковалентно связан с ULM или PTM или который является общим для ULM или PTM;

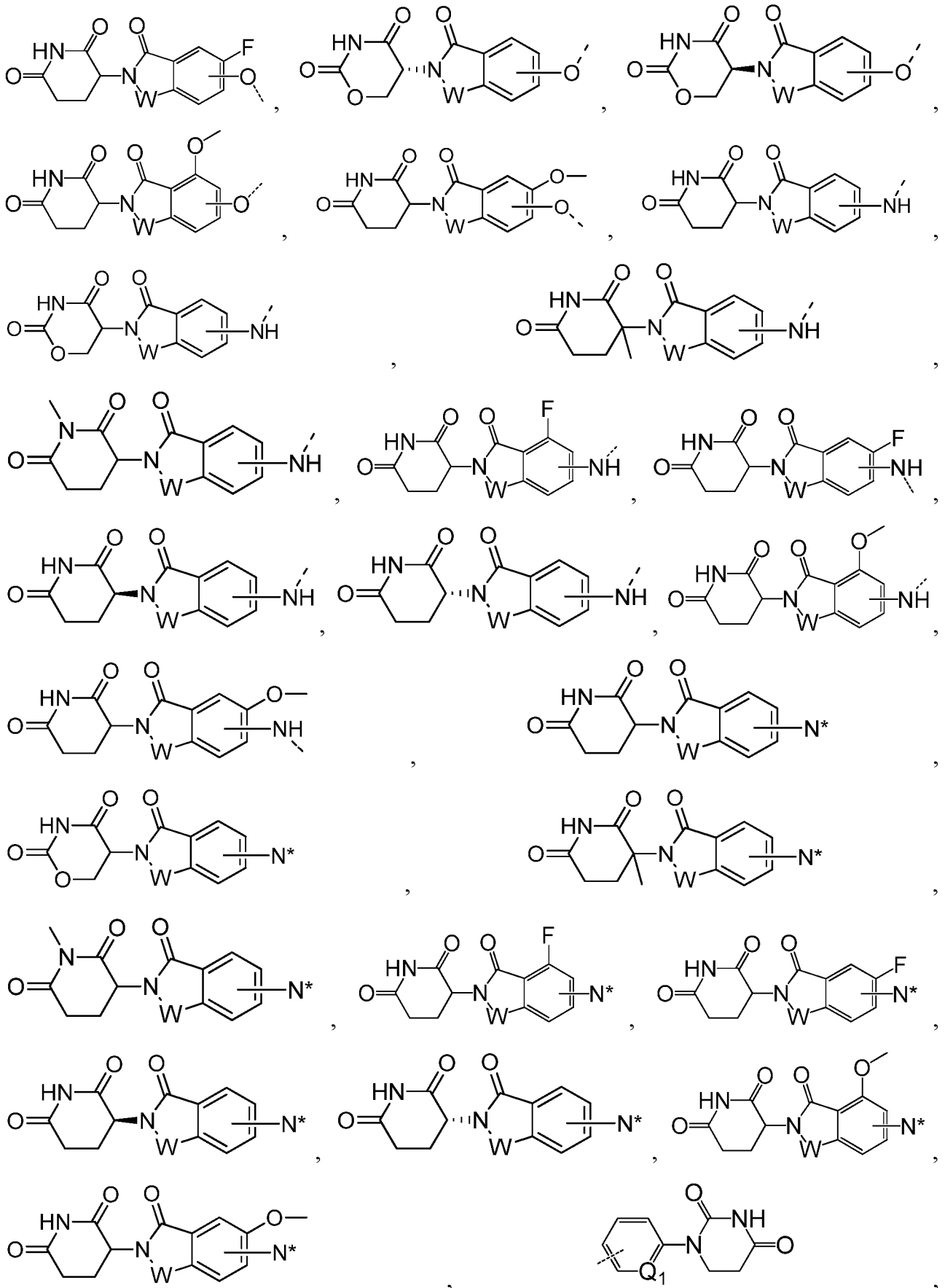
 указывает на точку присоединения к PTM или ULM; и

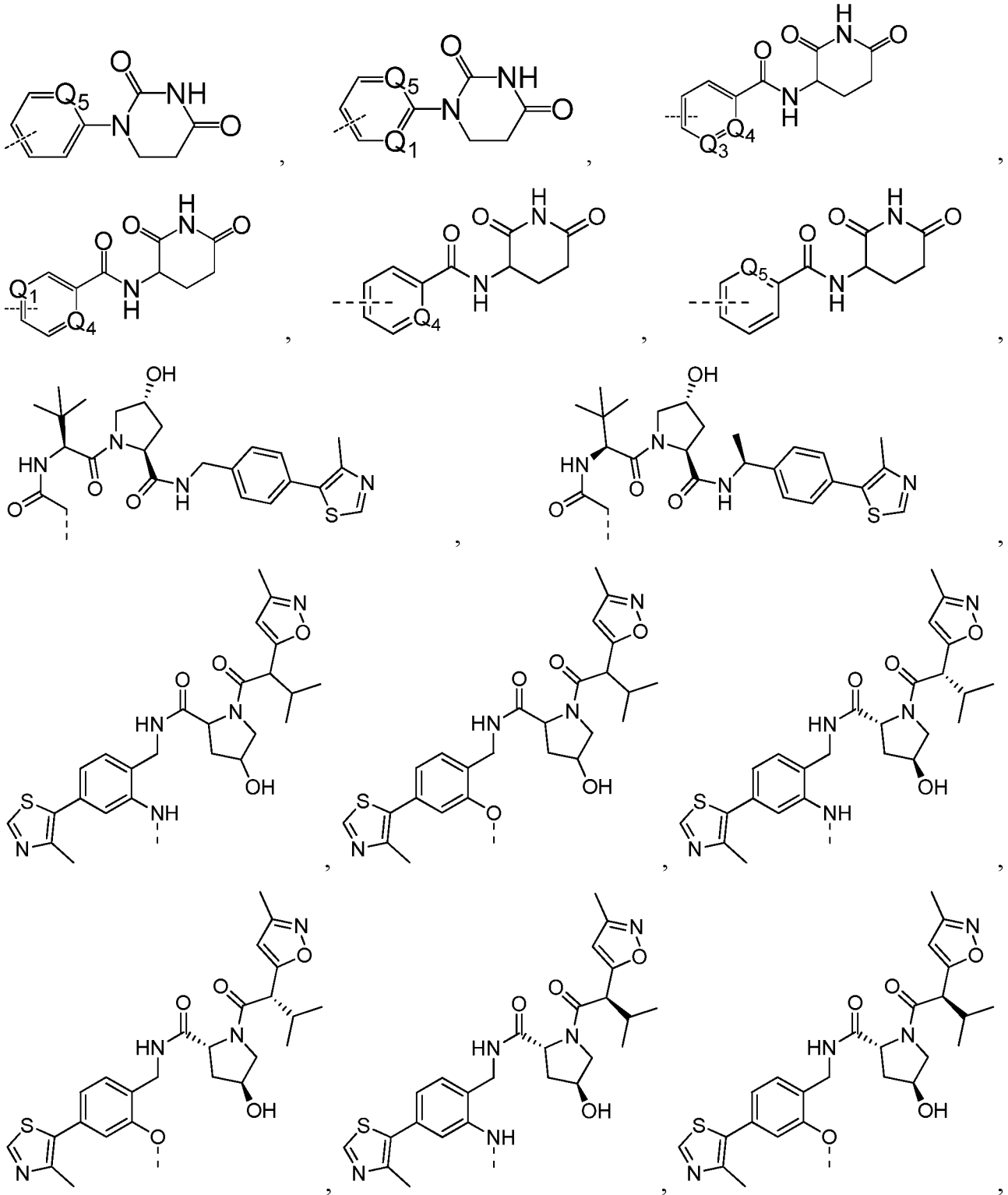
каждый из m, n, o, p, q и r независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

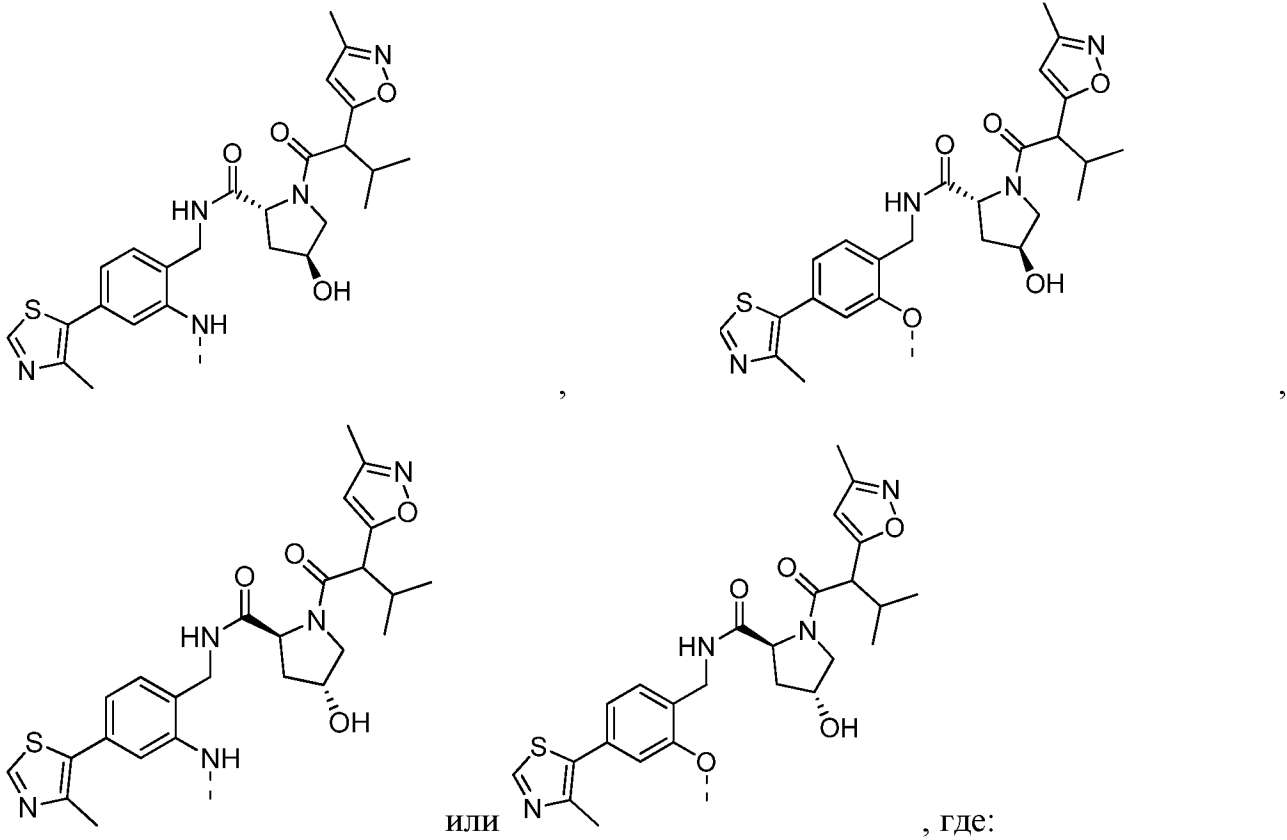
22. Соединение по любому из пп. 1—21, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

(a) ULM представлен







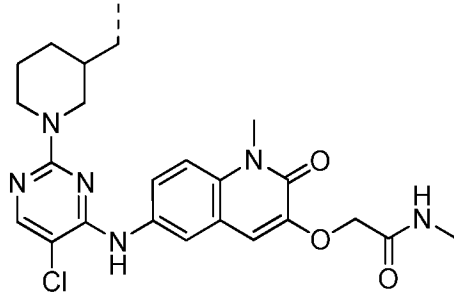
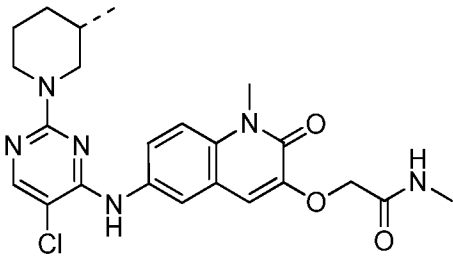
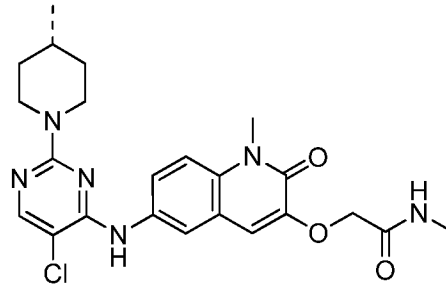
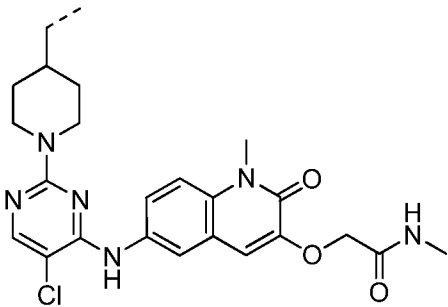
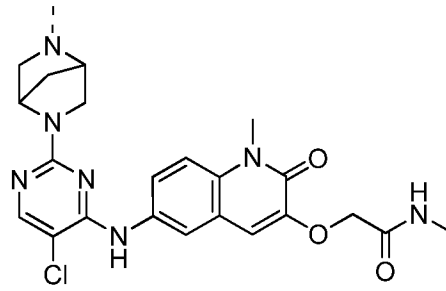
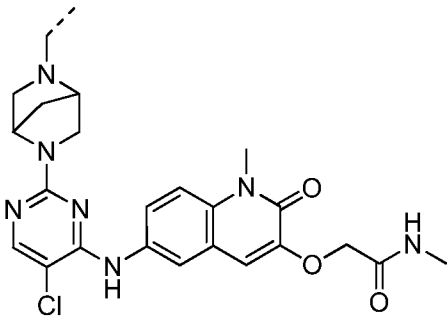
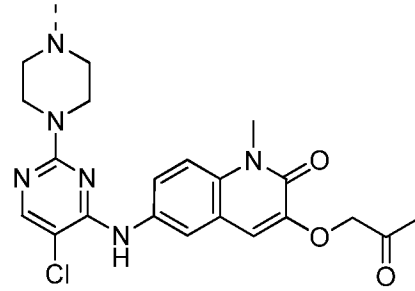
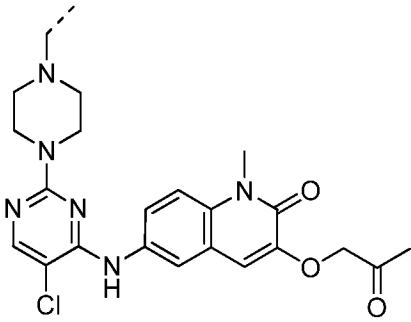
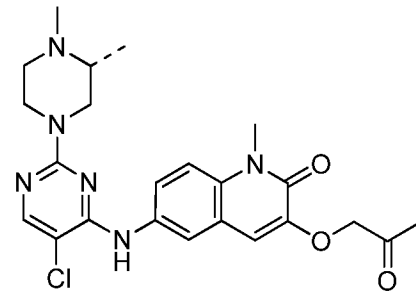
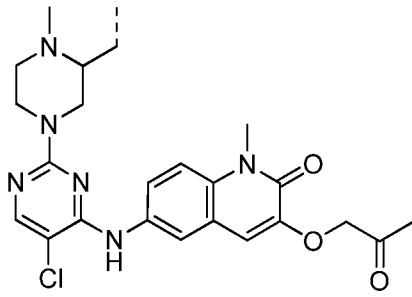


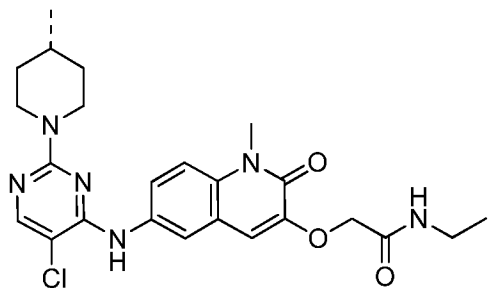
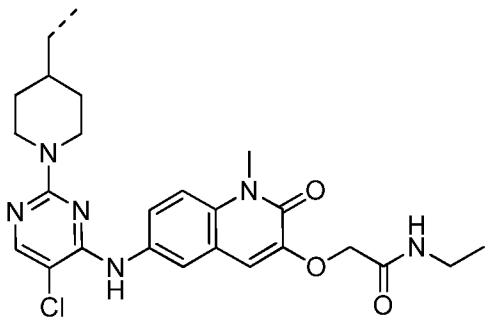
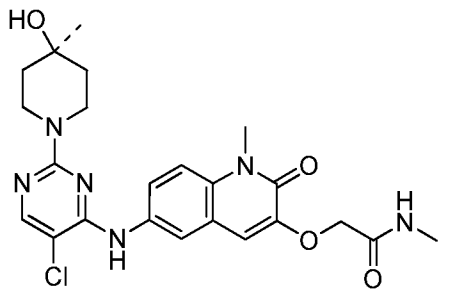
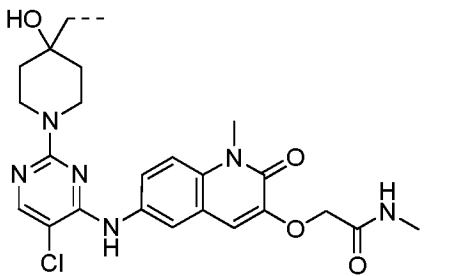
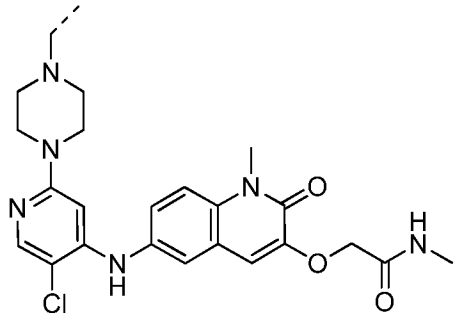
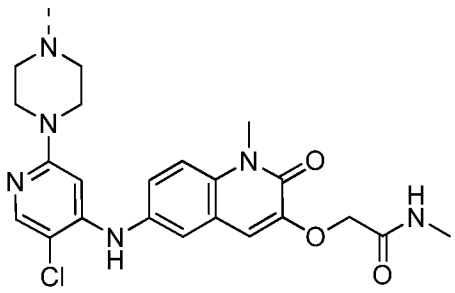
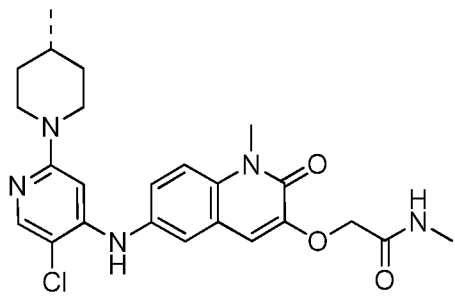
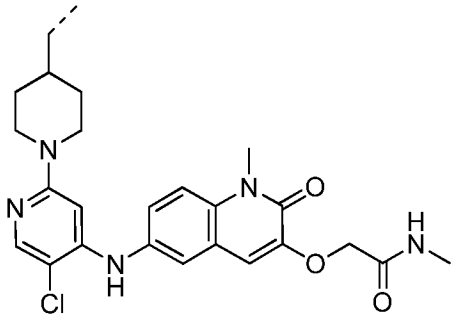
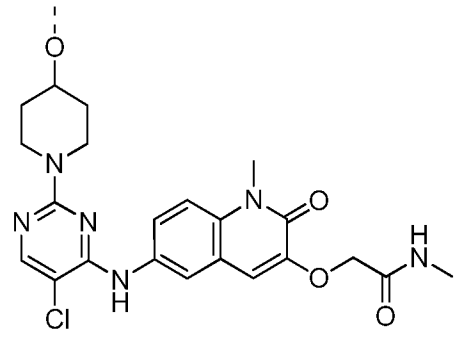
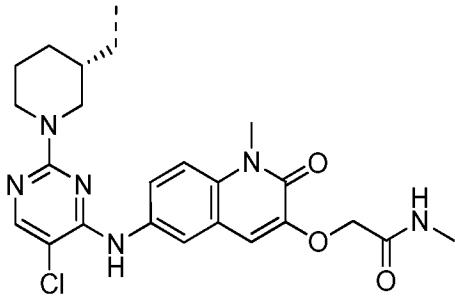
Q₁, Q₃, Q₄ и Q₅ независимо представляют собой атом азота или атом углерода с водородом, галогеном, OH или C₁-алкоксильной группой;

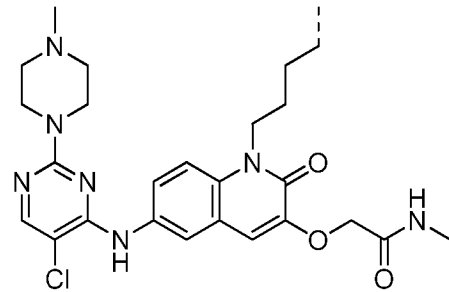
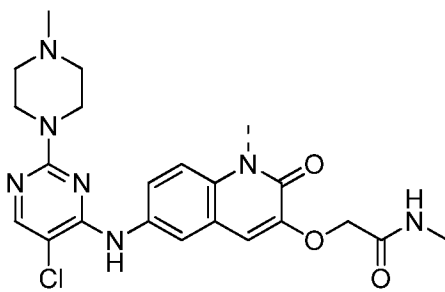
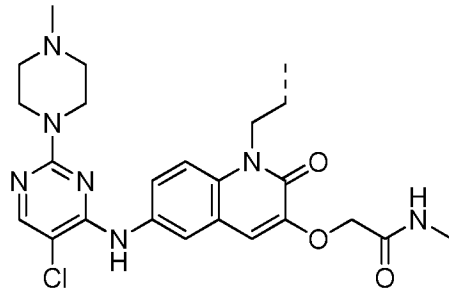
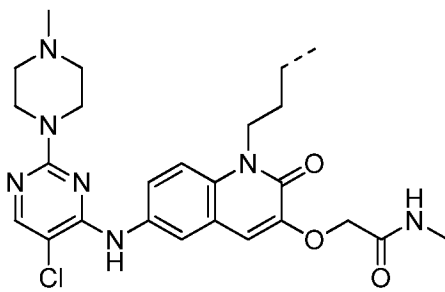
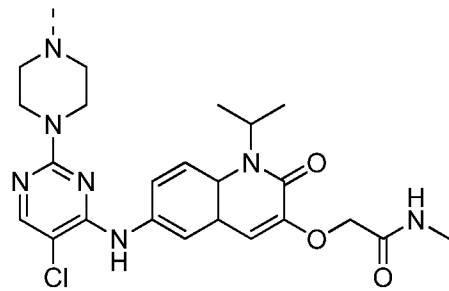
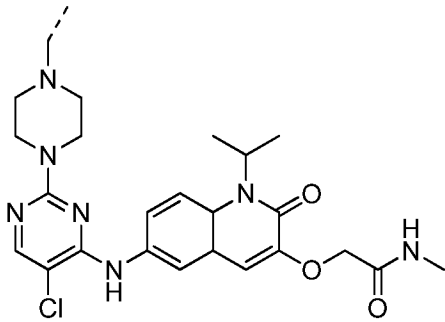
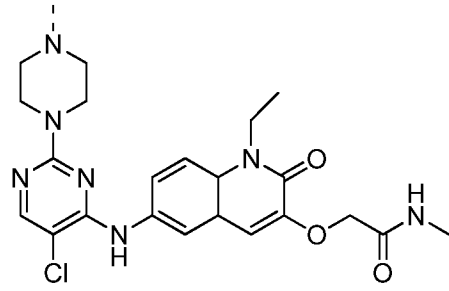
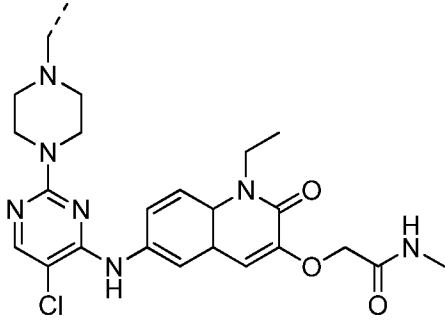
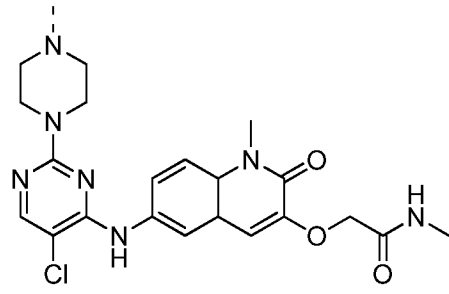
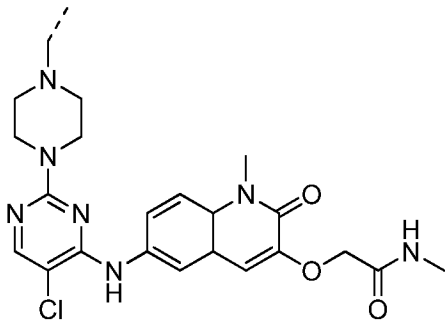
--- в ULM указывает на точку присоединения к линкерной группе или РТМ; и

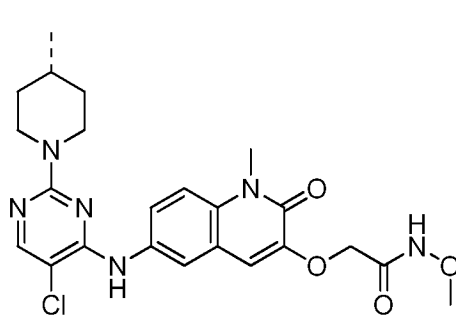
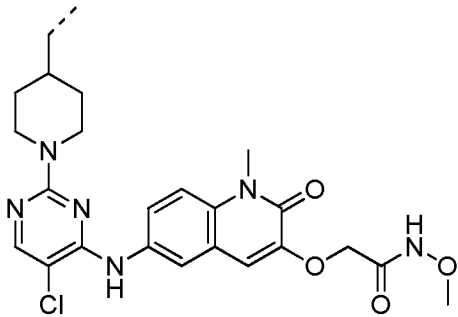
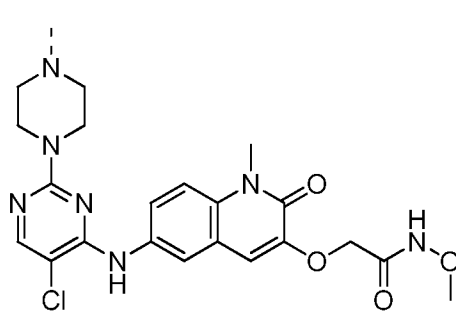
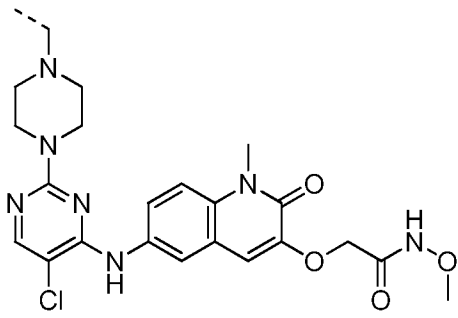
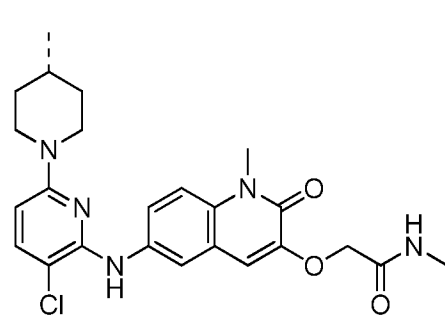
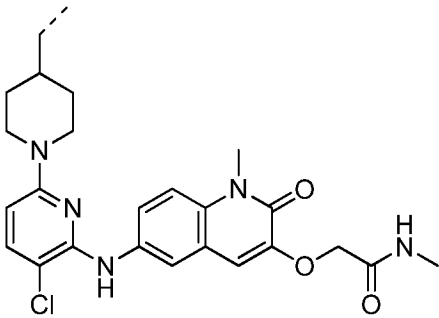
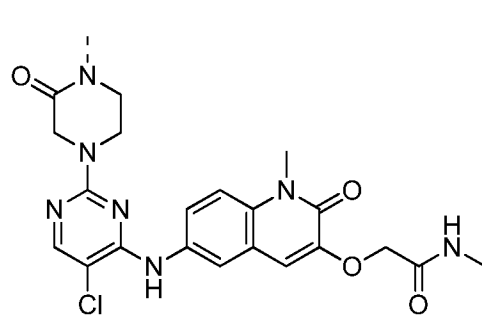
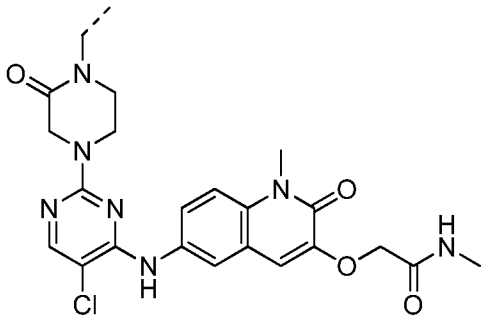
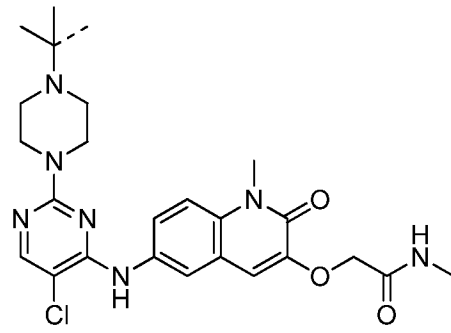
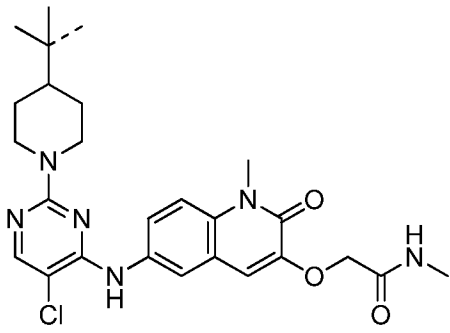
N* представляет собой атом азота, который является общим для химической линкерной группы или РТМ;

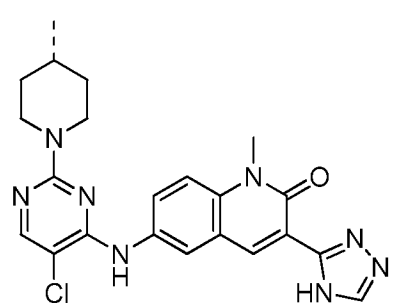
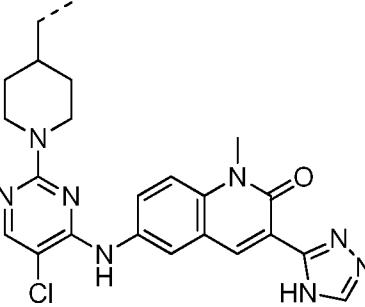
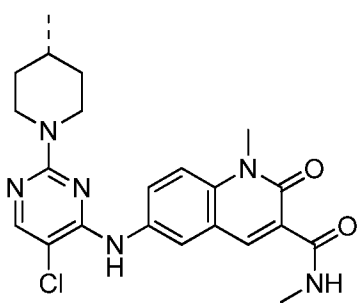
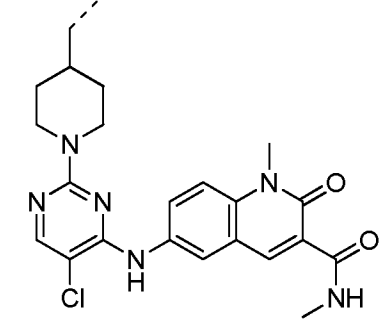
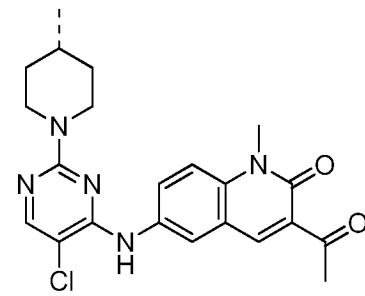
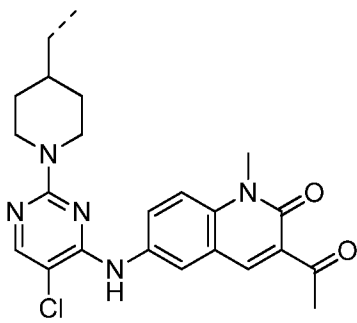
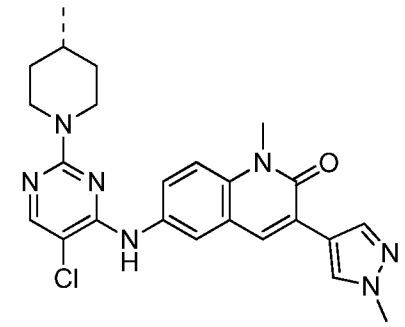
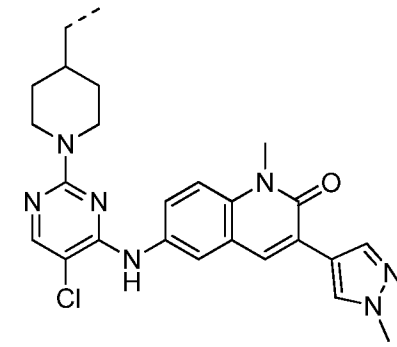
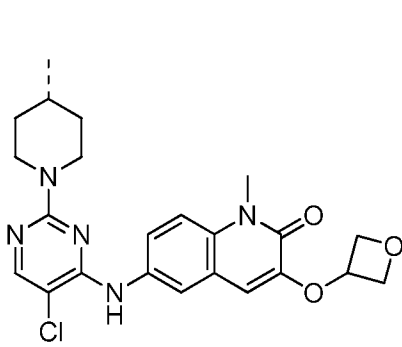
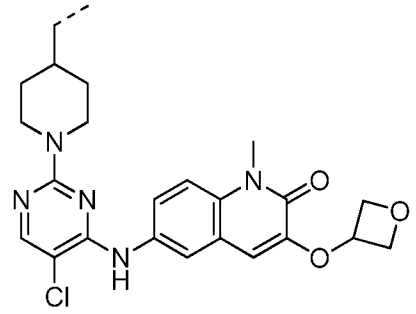
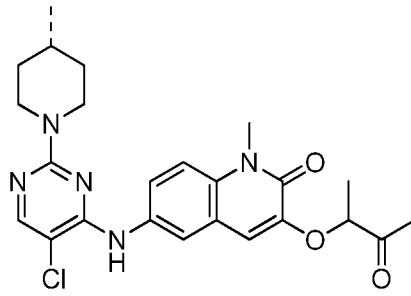
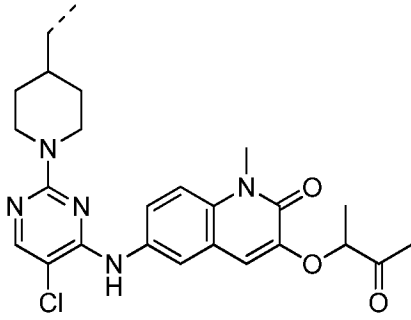
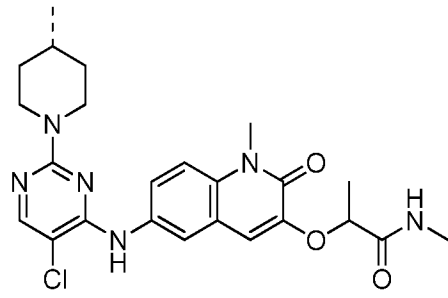
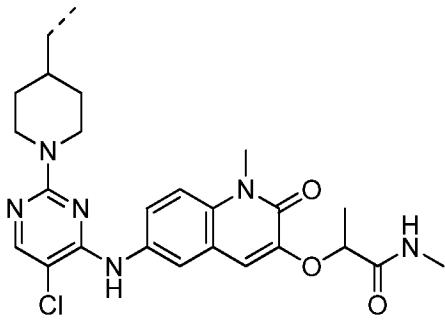
(b) РТМ представлен

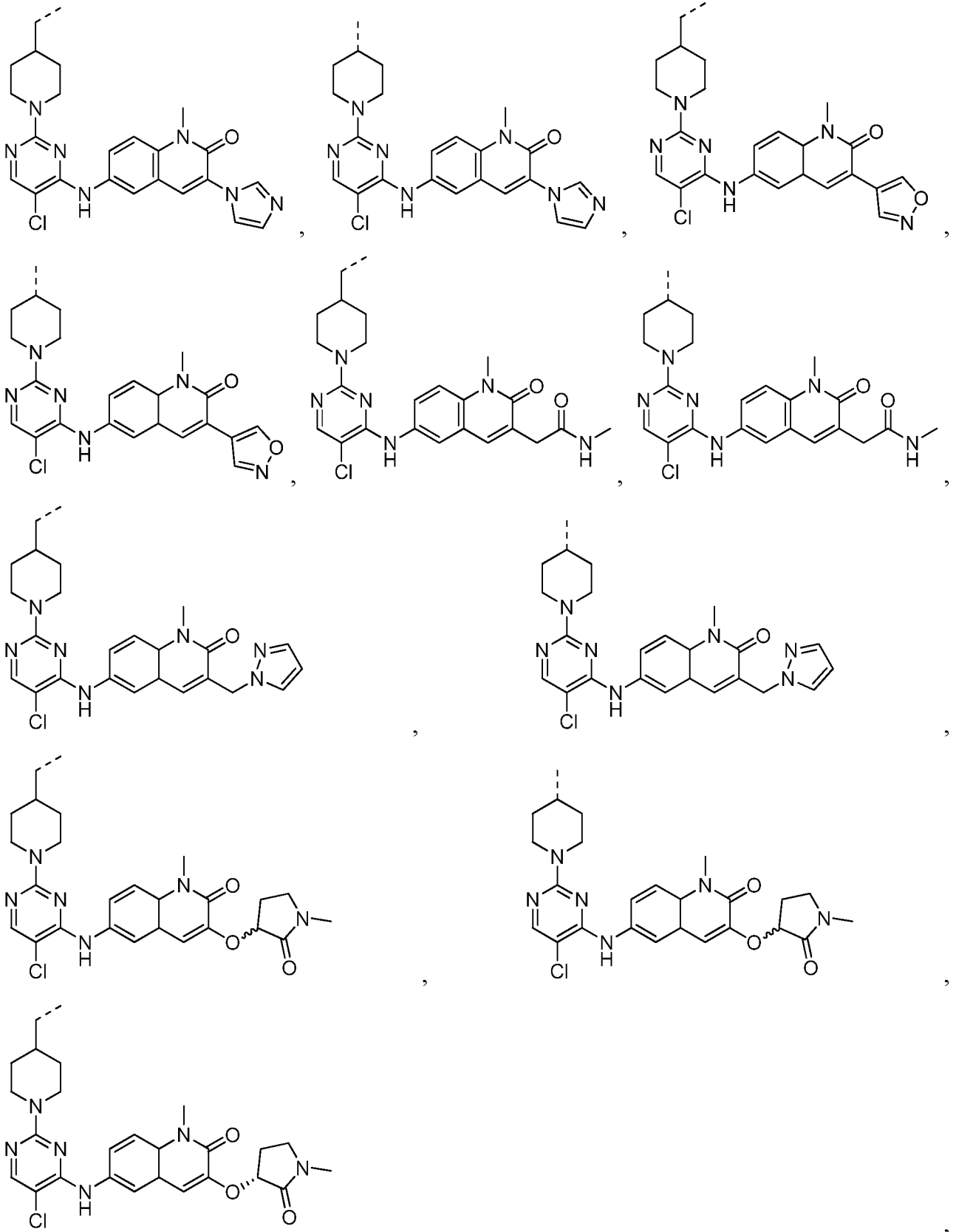


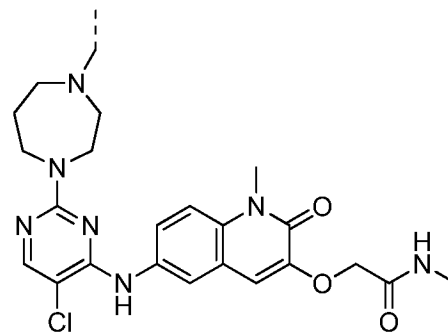
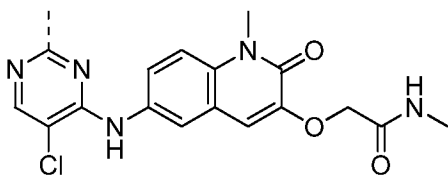
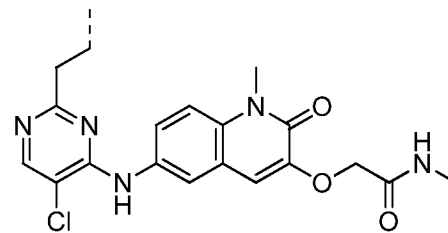
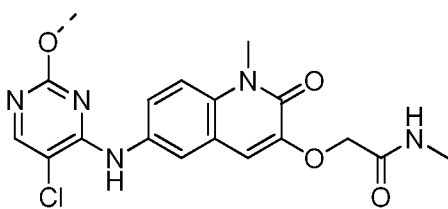
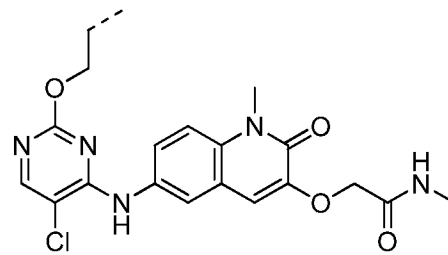
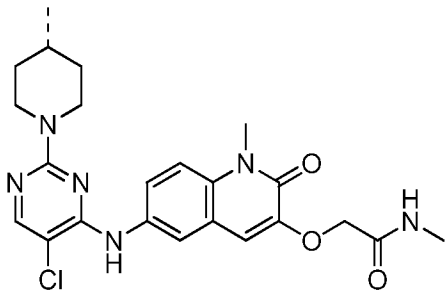
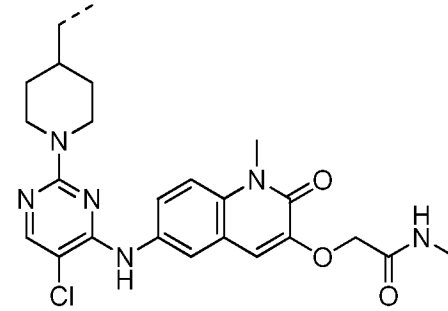
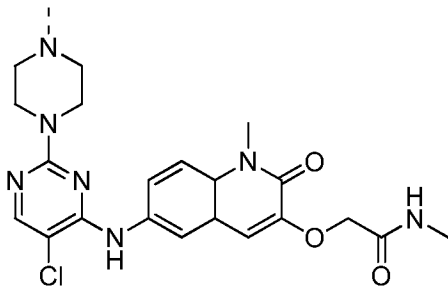
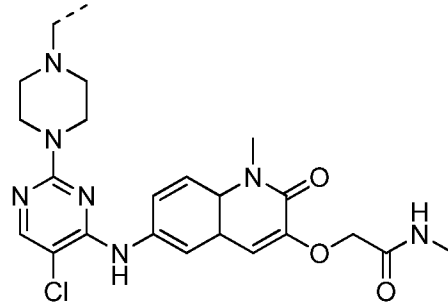
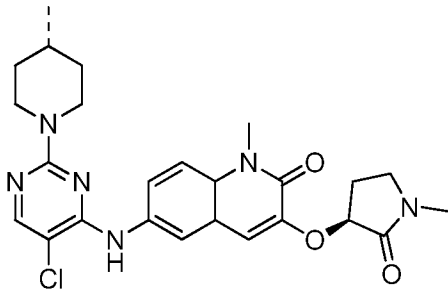
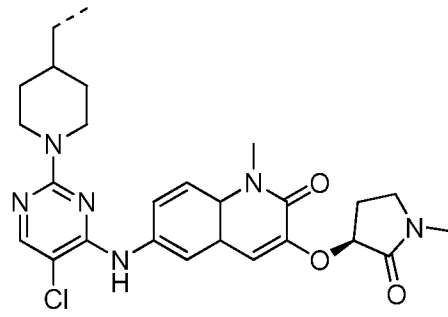
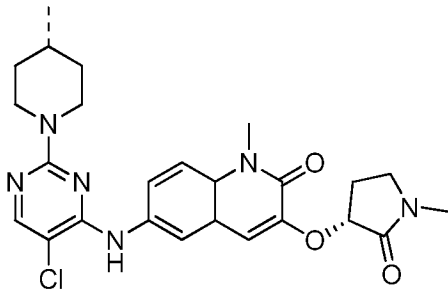


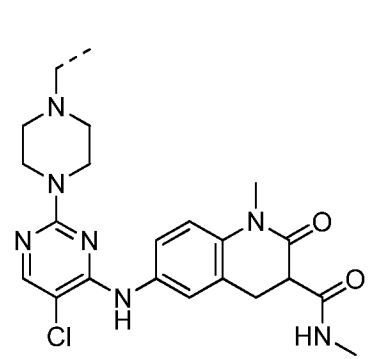
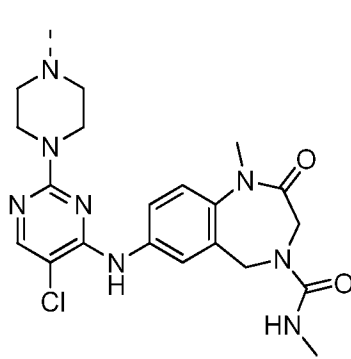
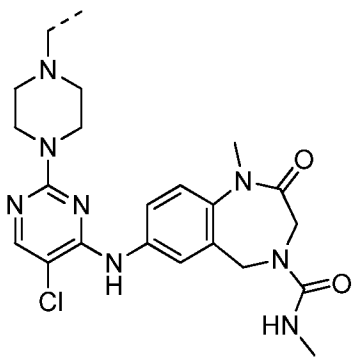
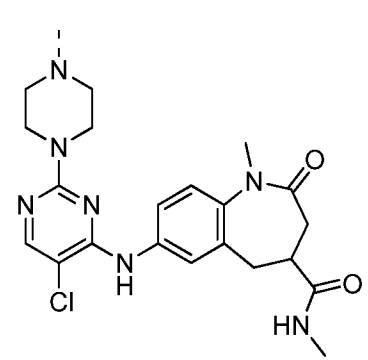
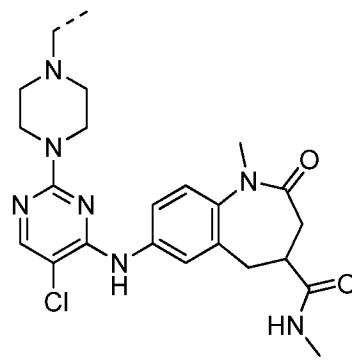
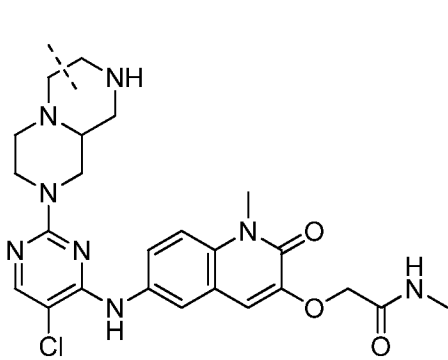
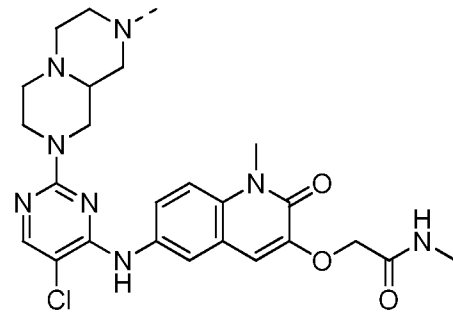
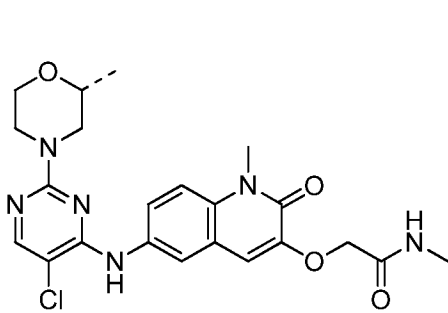
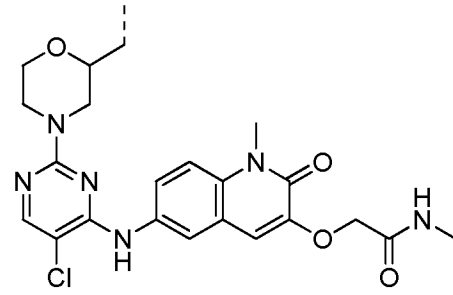
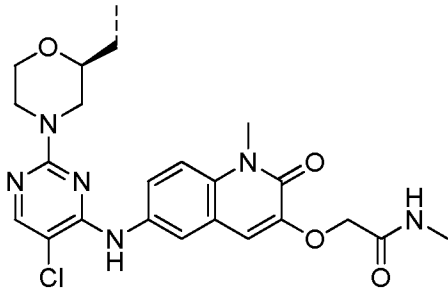
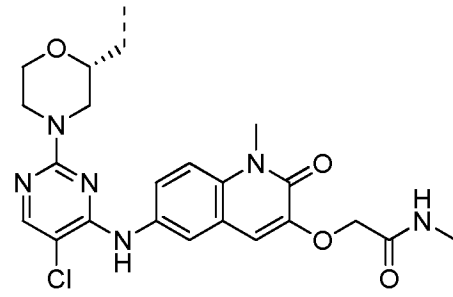
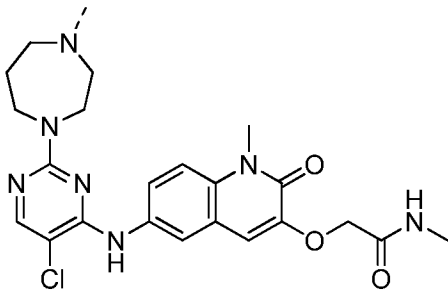


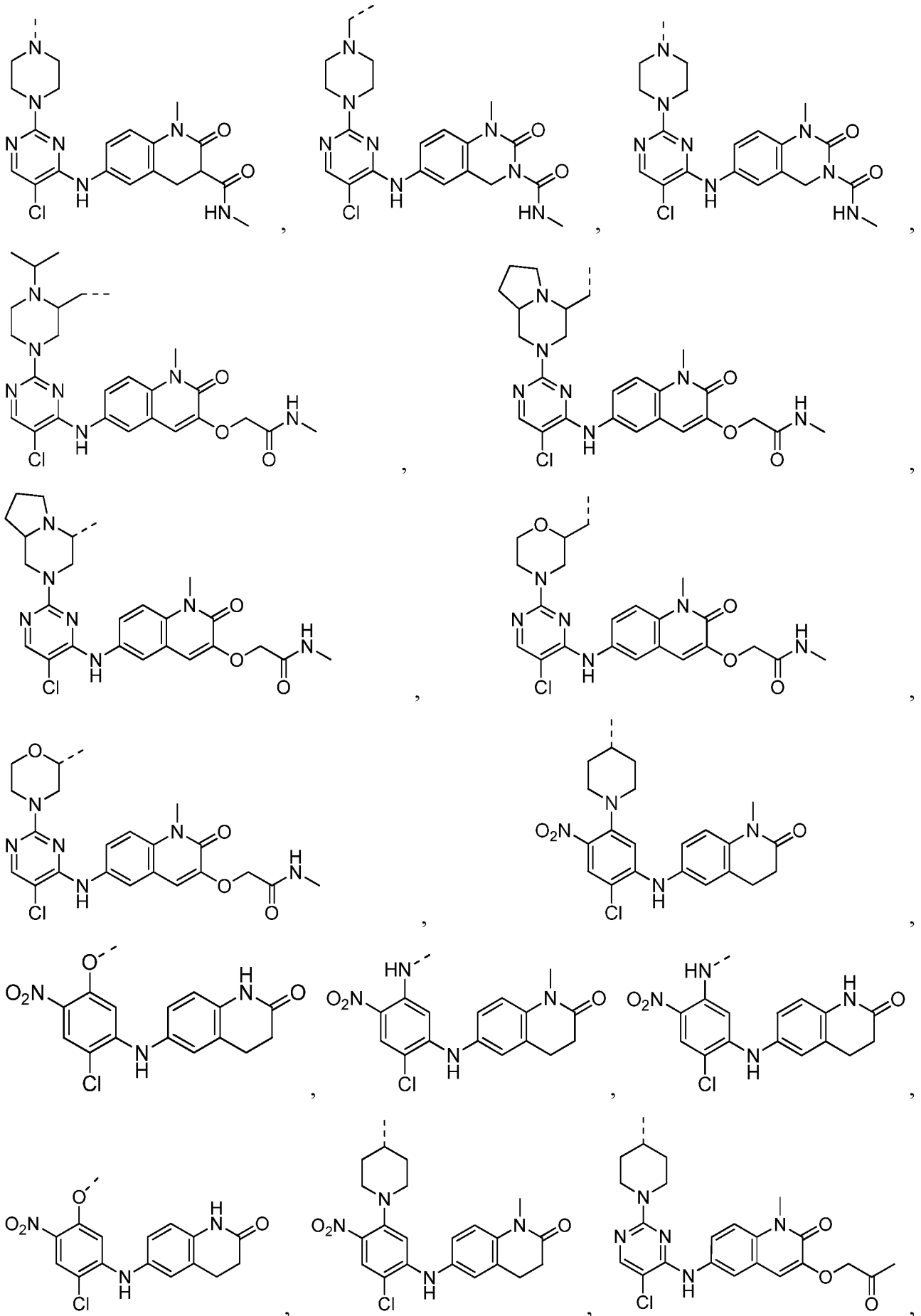


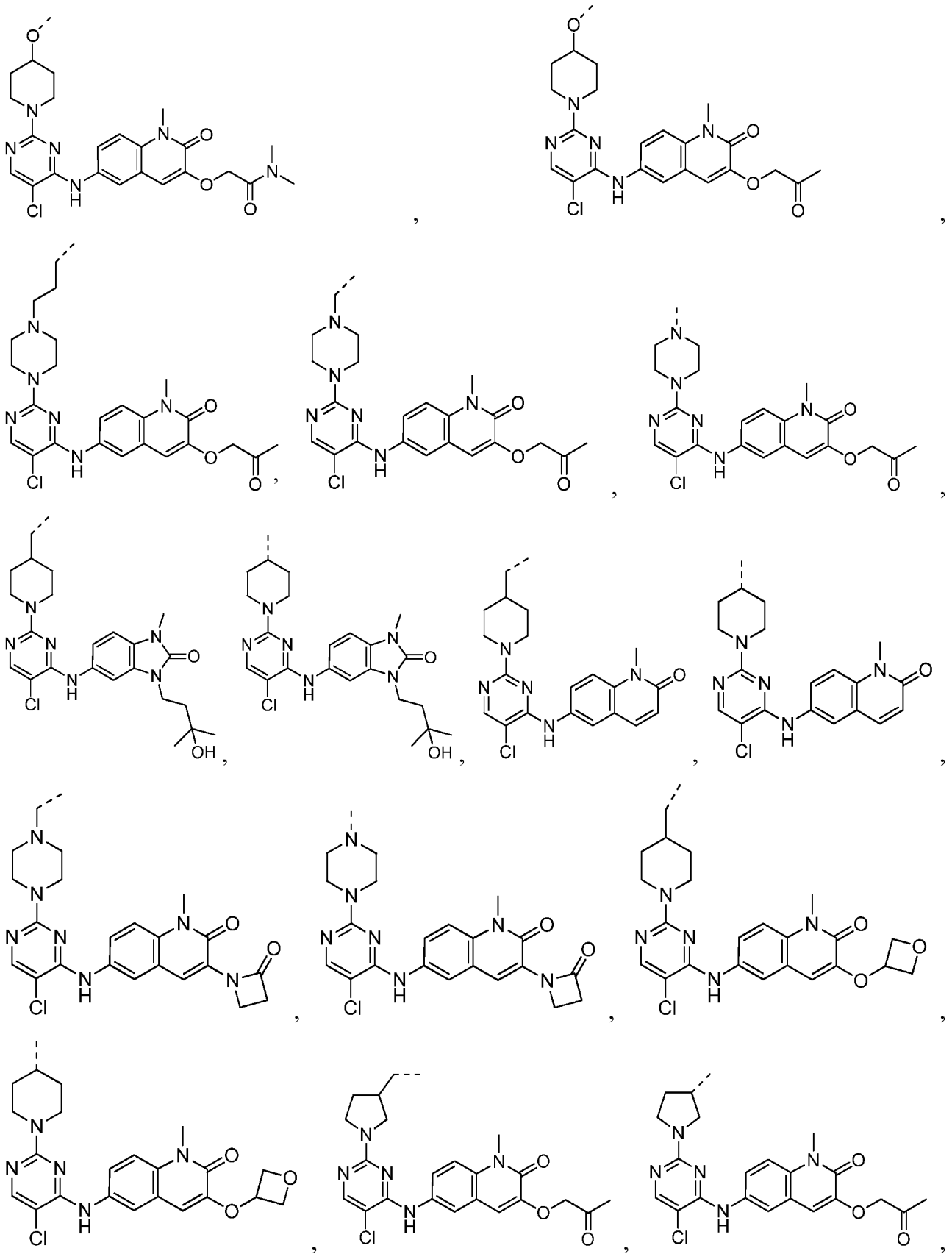


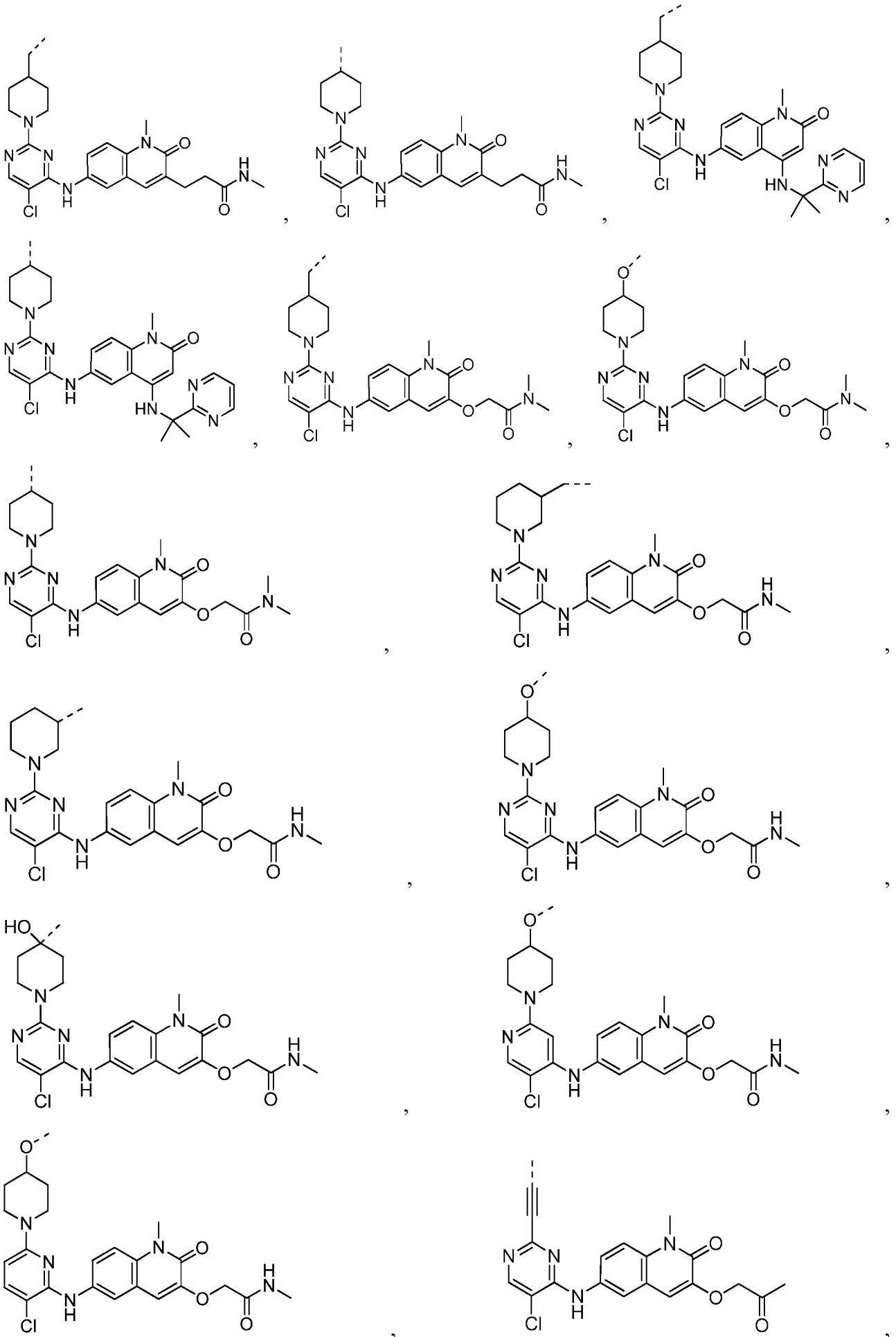


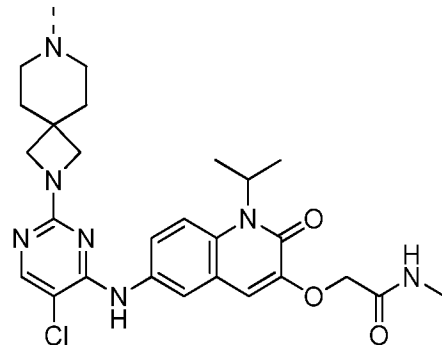
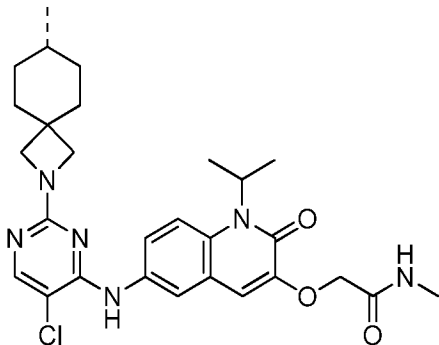
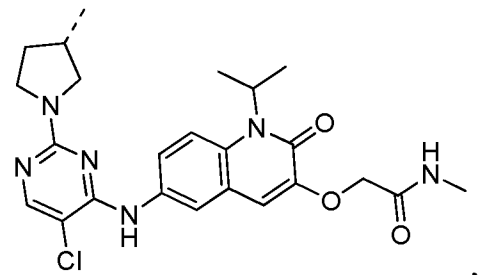
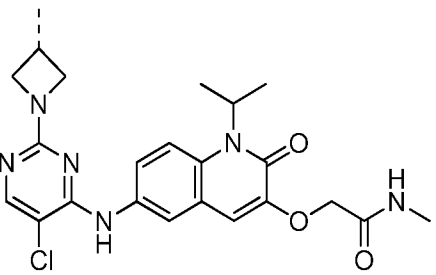
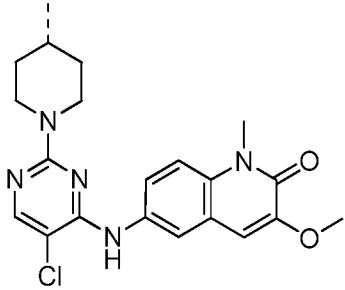
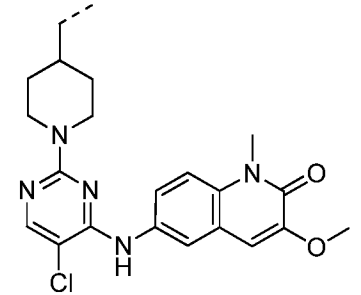
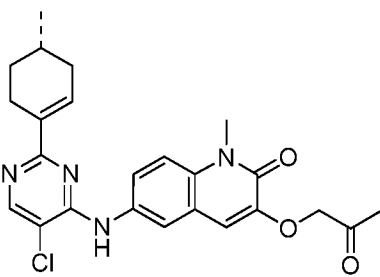
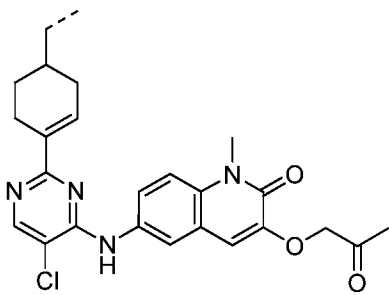
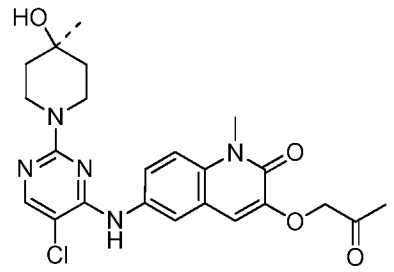
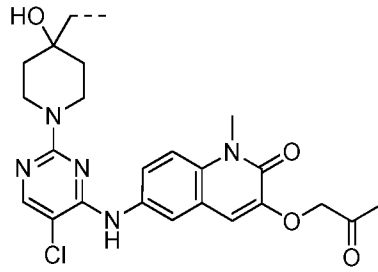
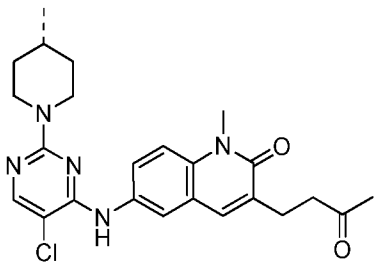
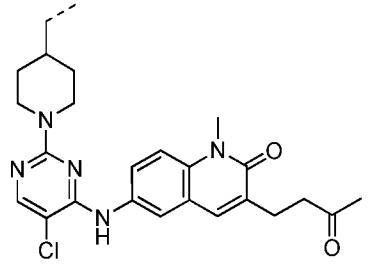
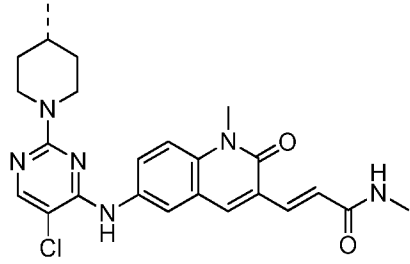
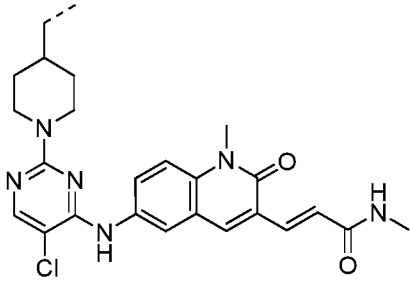
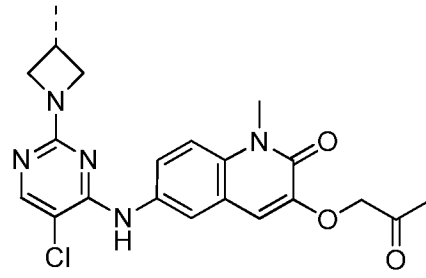
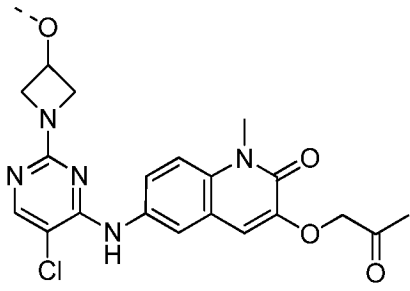


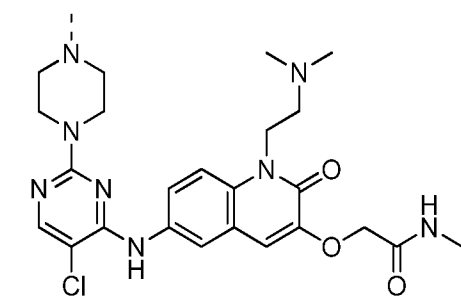
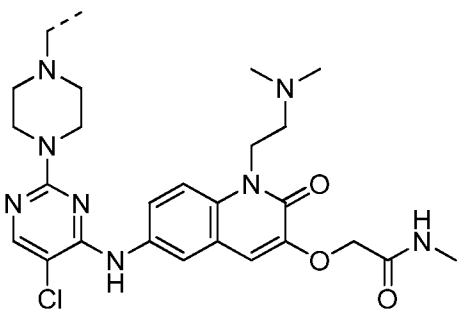
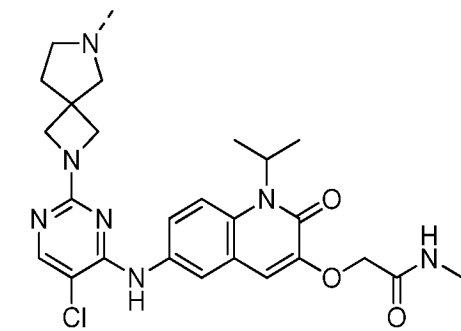
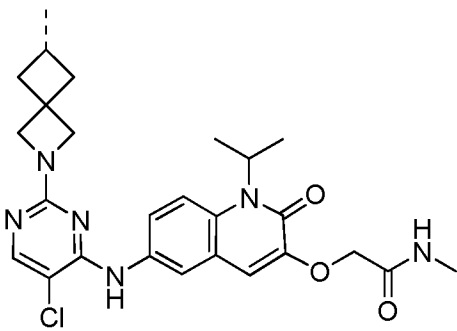
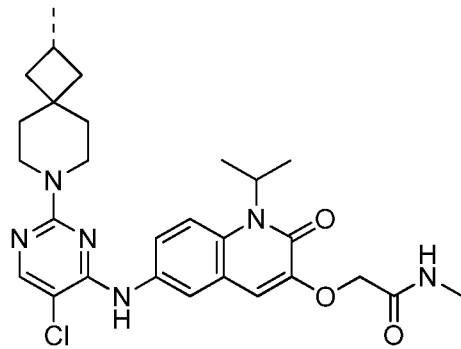
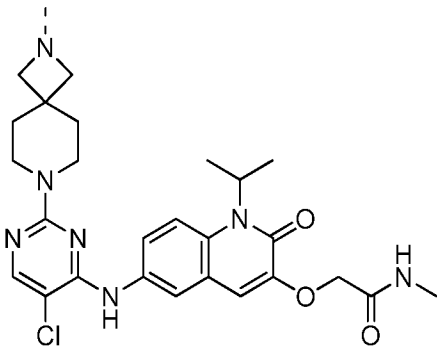
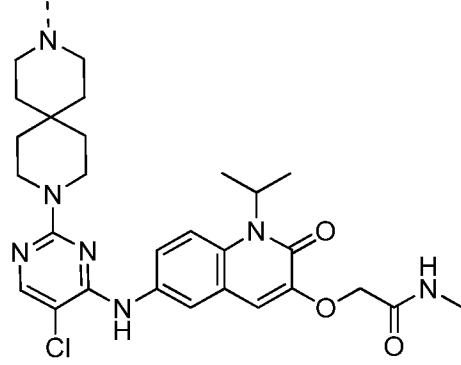
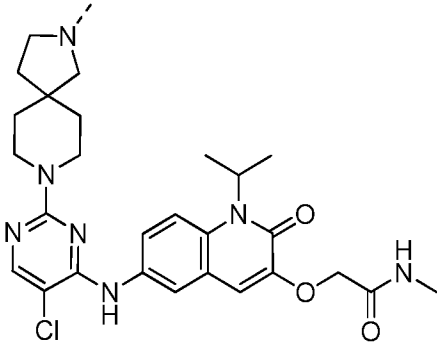
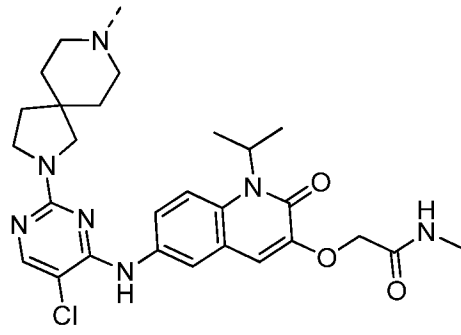
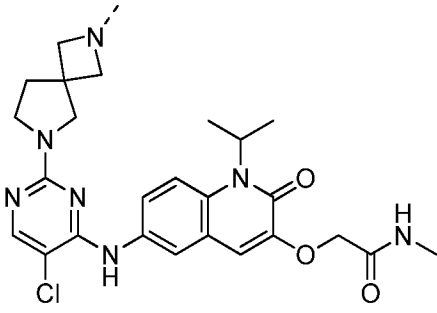


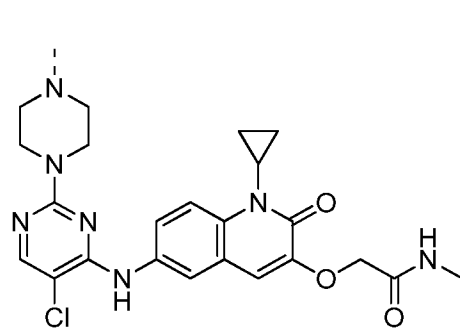
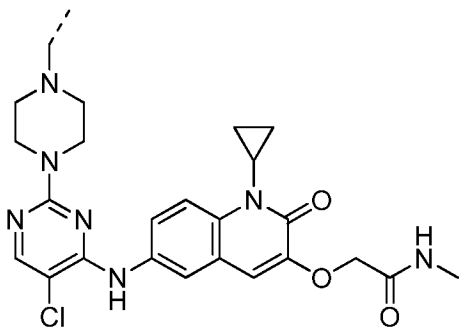
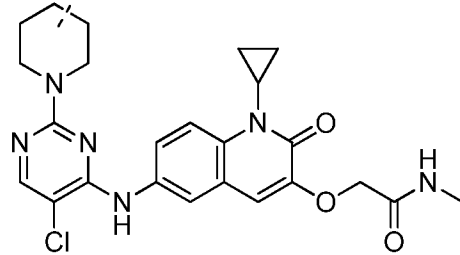
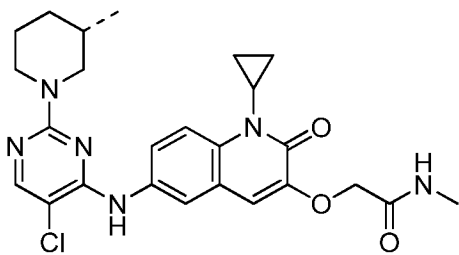
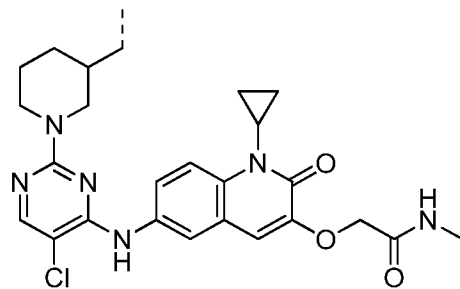
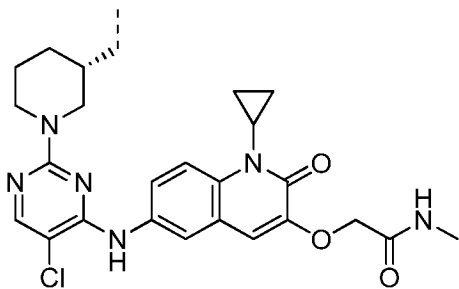
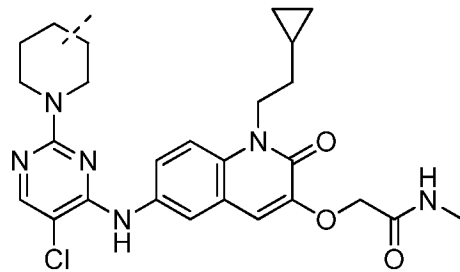
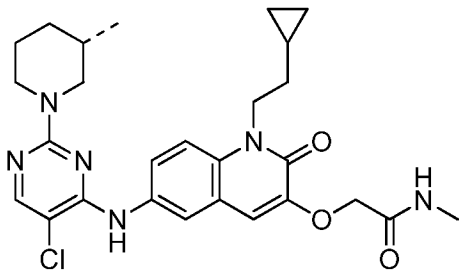
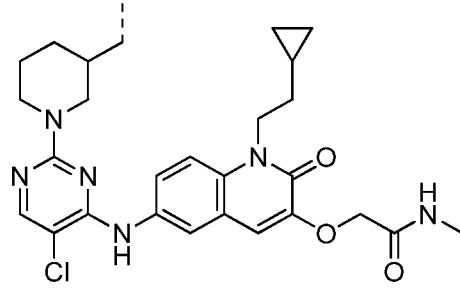
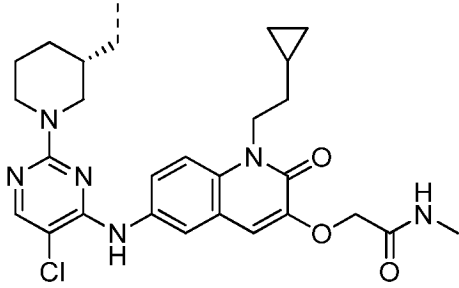
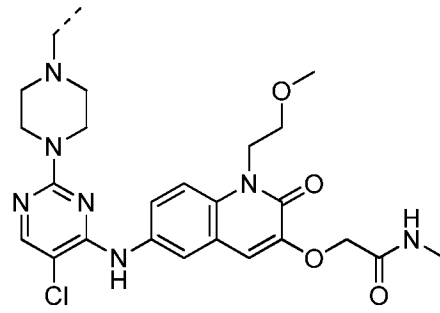
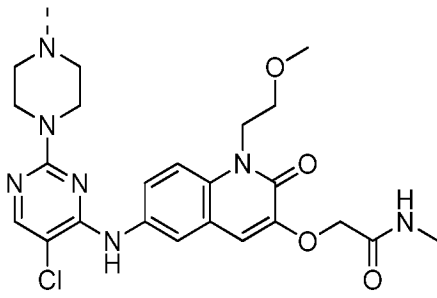


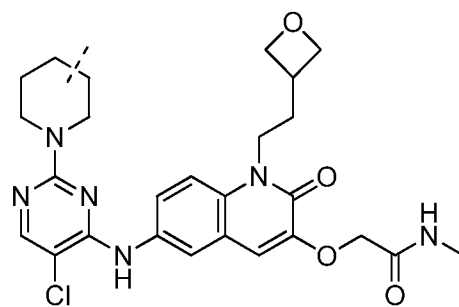
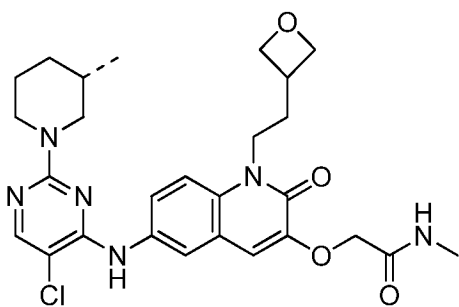
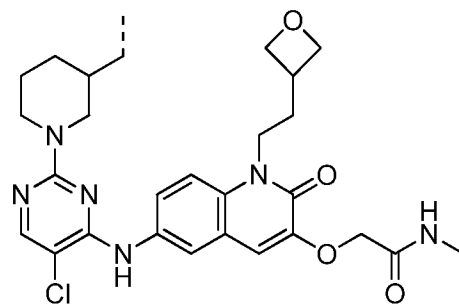
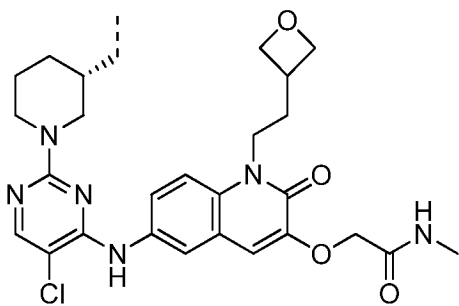
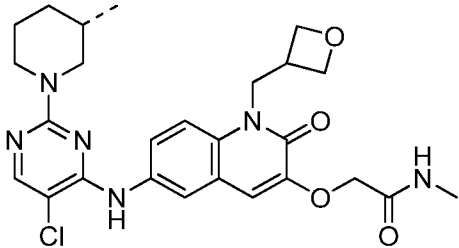
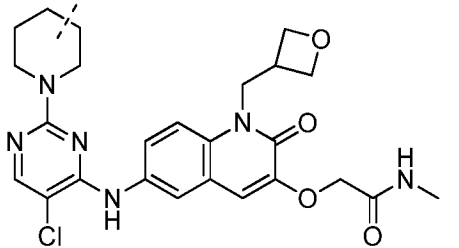
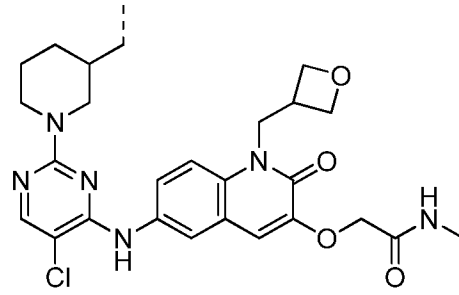
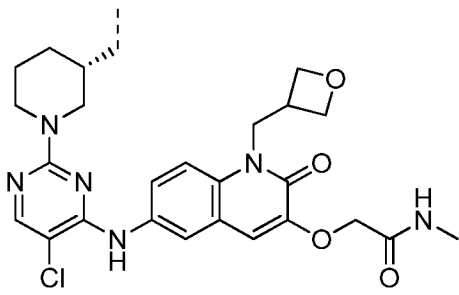
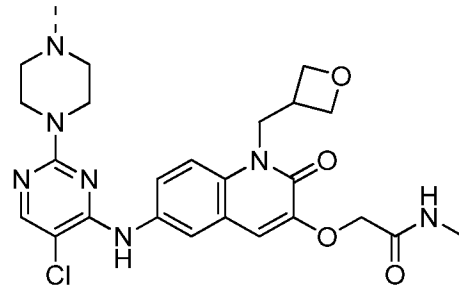
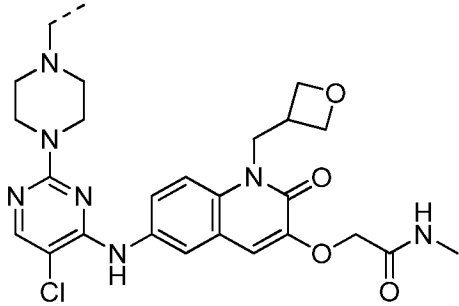
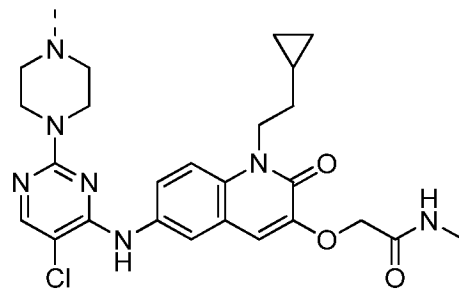
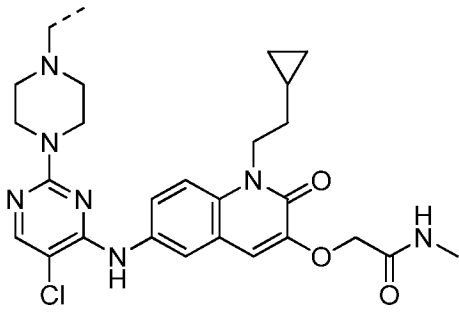


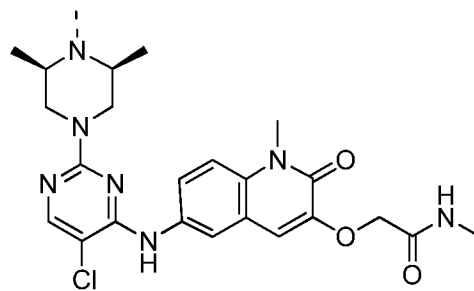
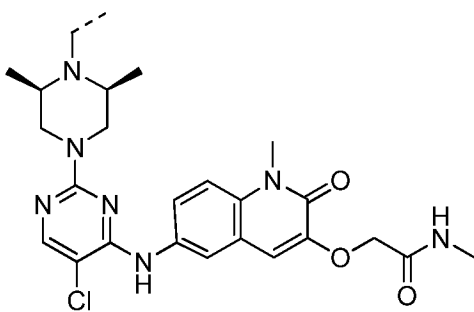
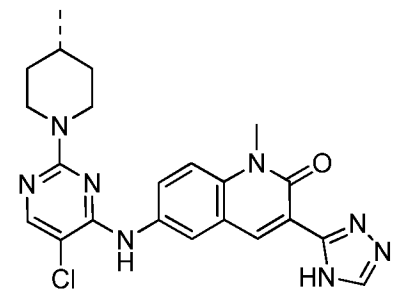
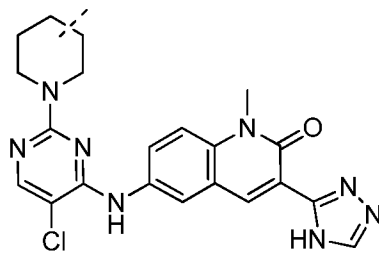
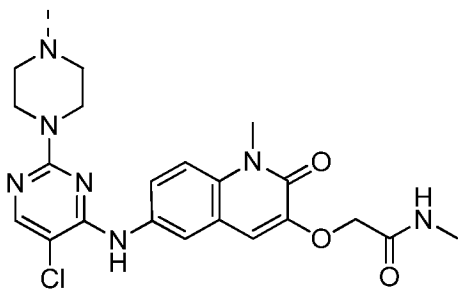
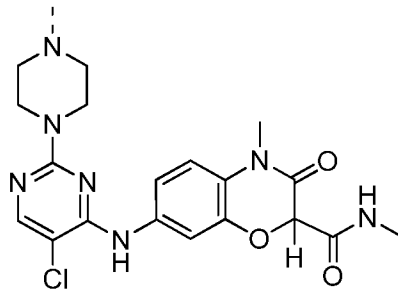
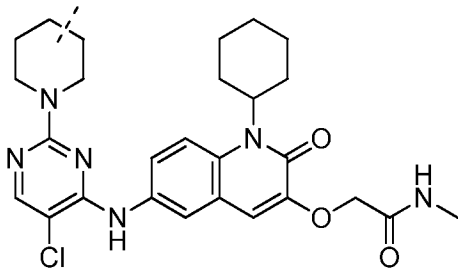
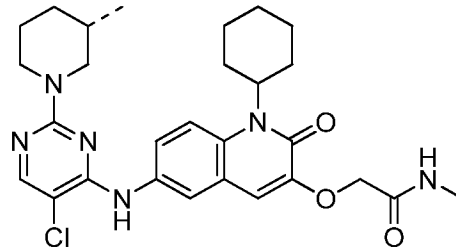
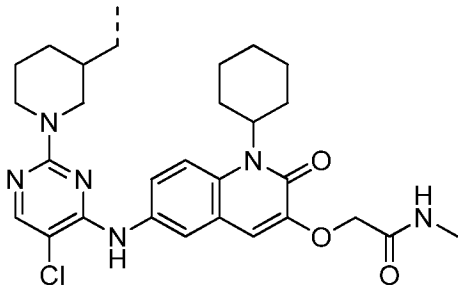
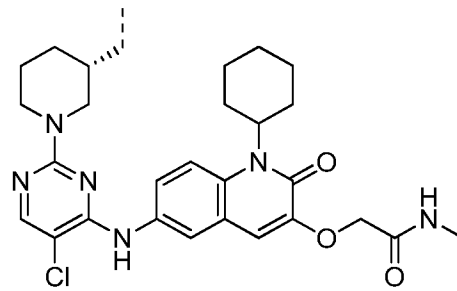
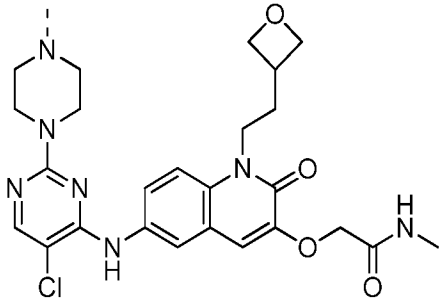
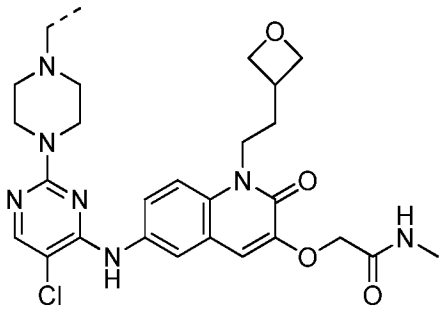


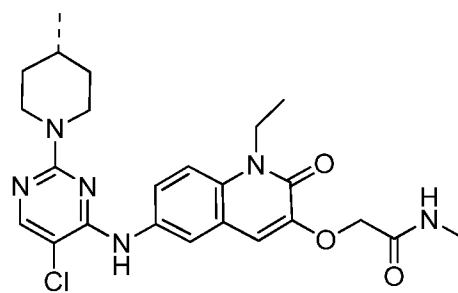
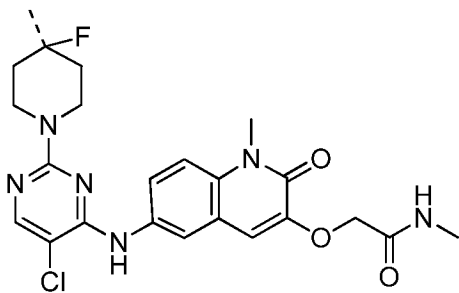
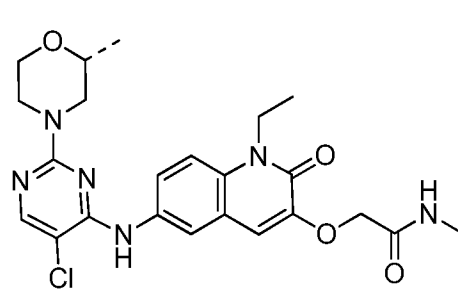
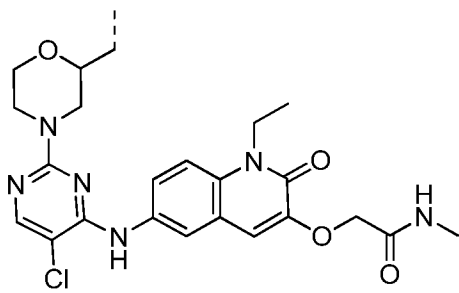
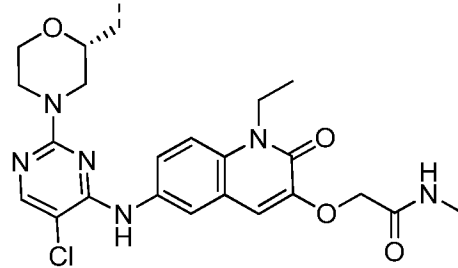
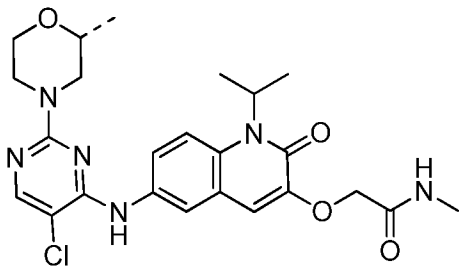
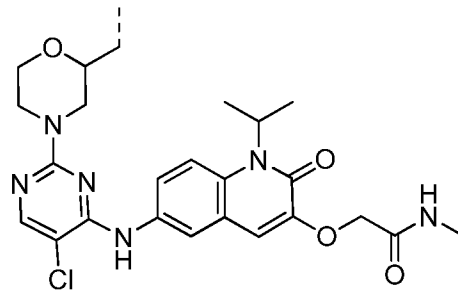
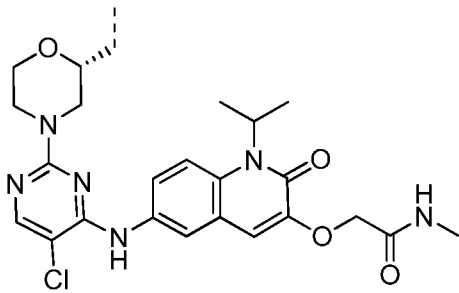
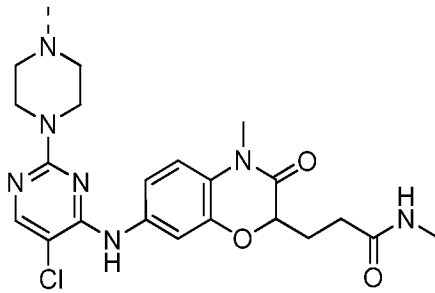
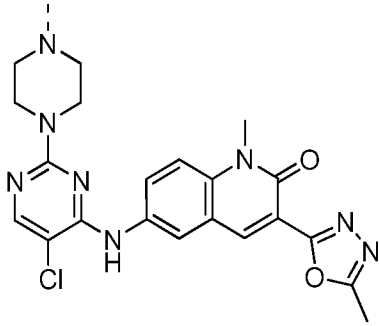
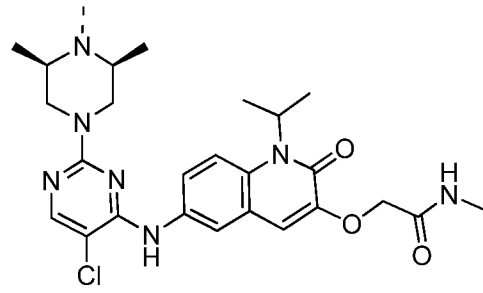
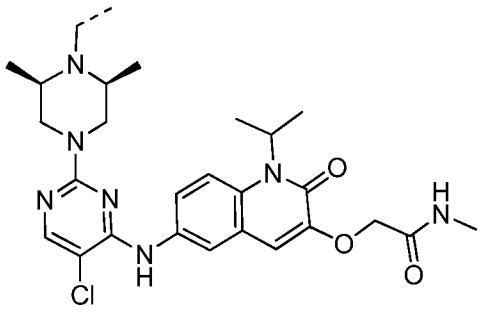


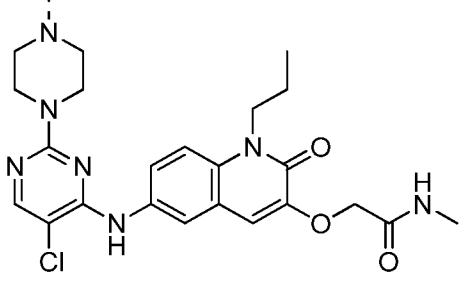
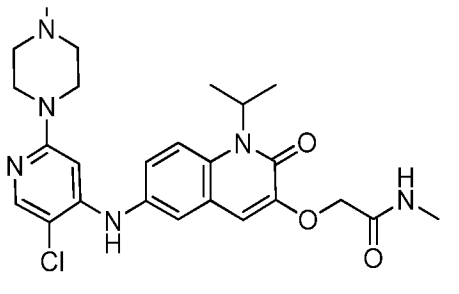
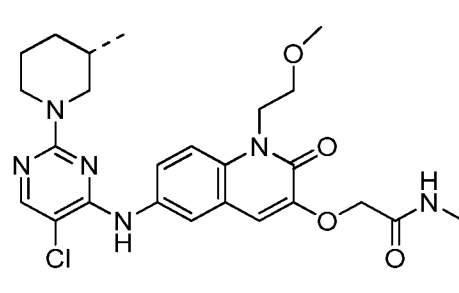
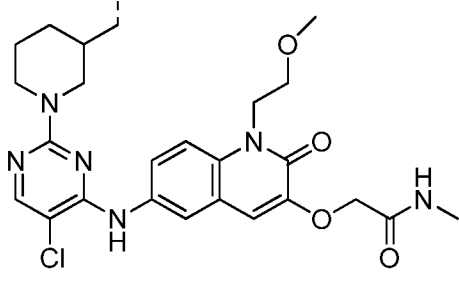
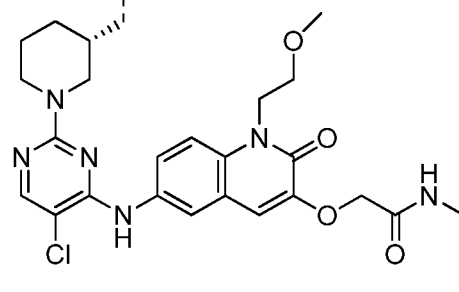
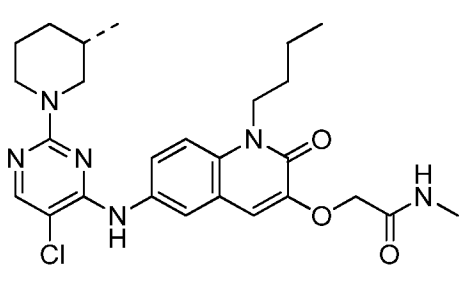
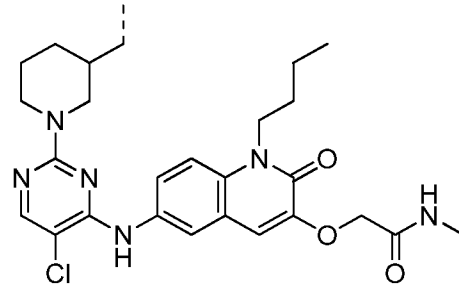
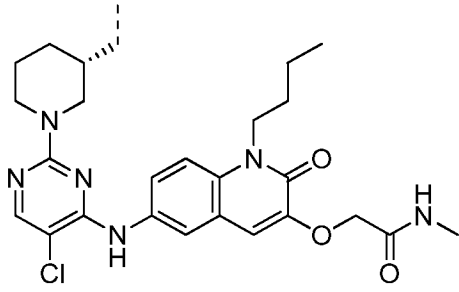
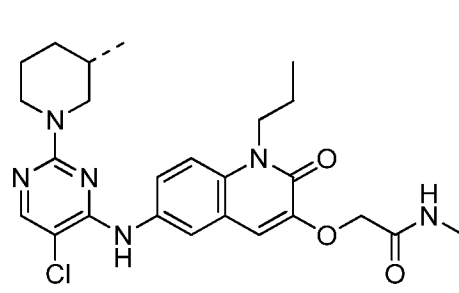
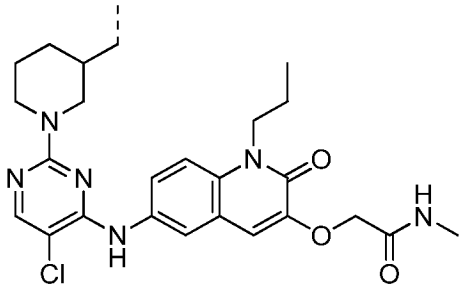
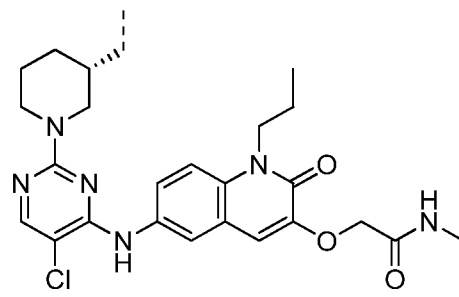
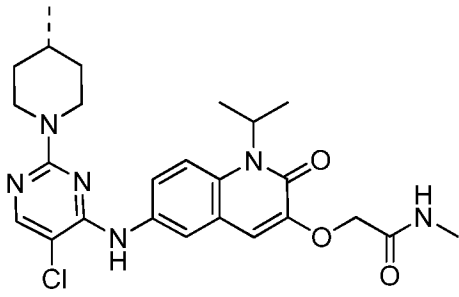


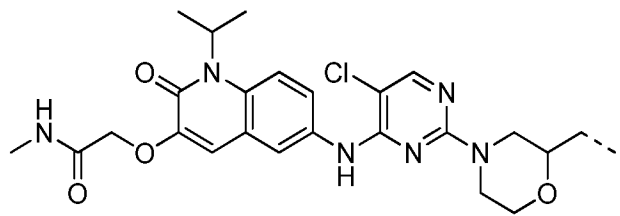
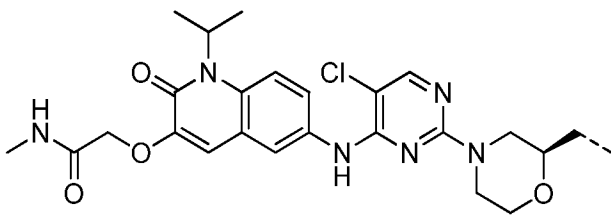
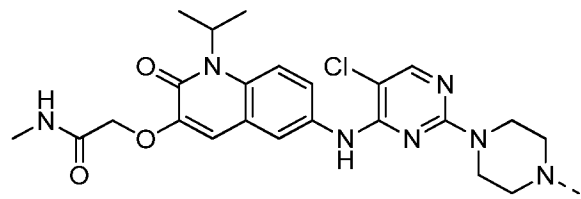
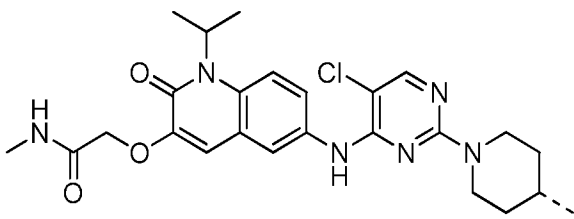
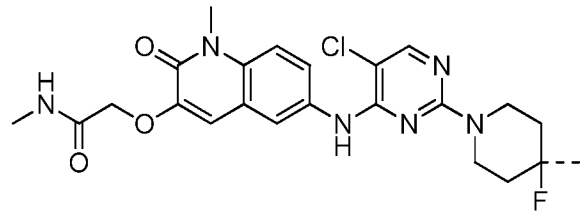
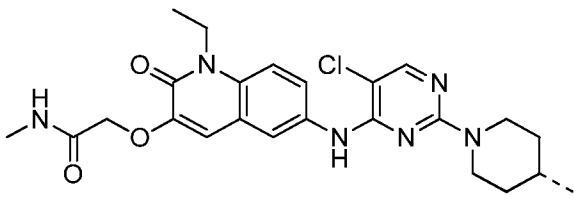
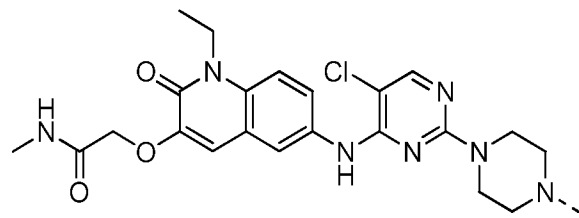
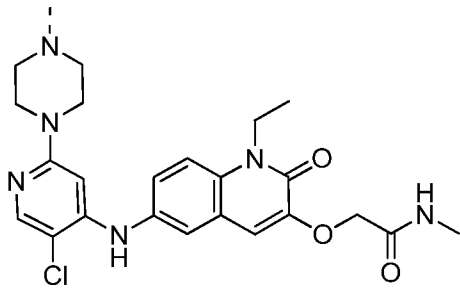
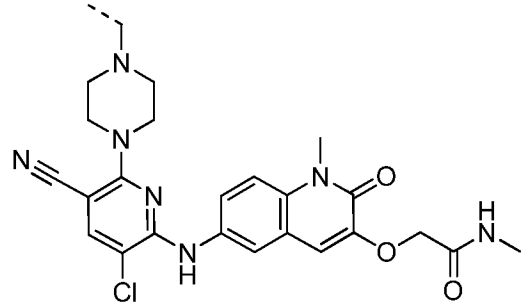
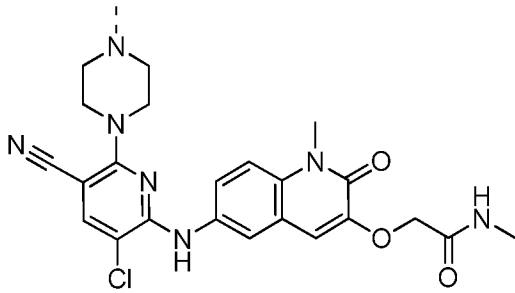
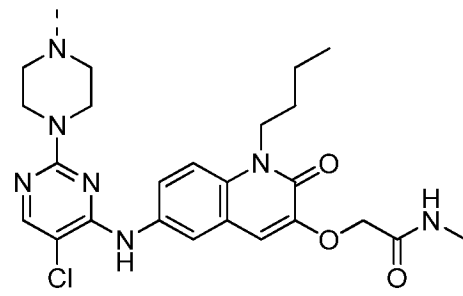
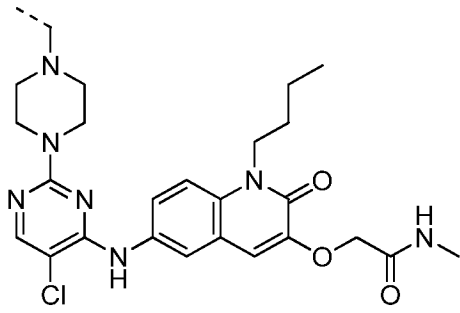


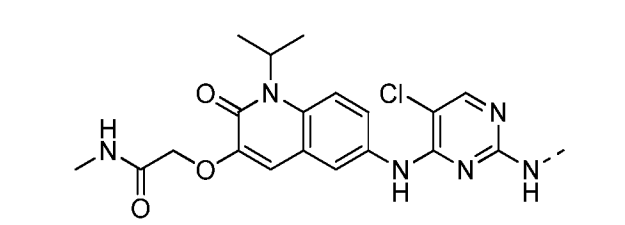
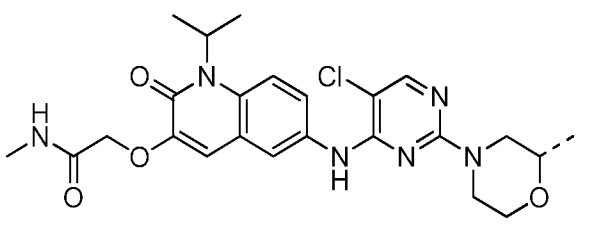
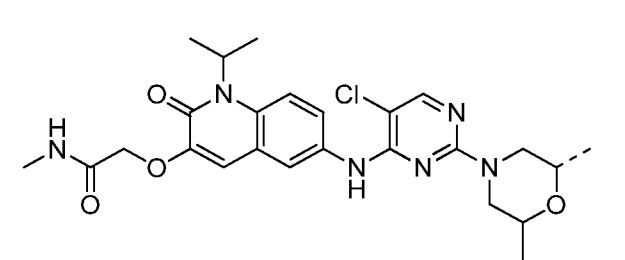
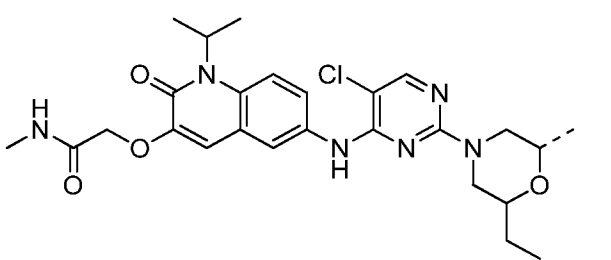
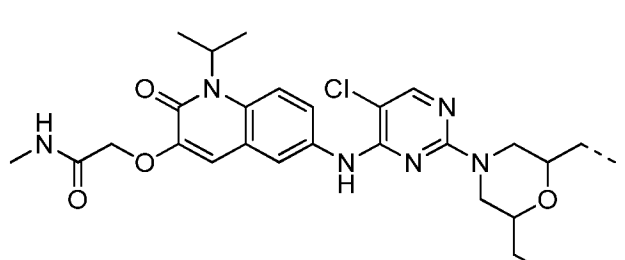
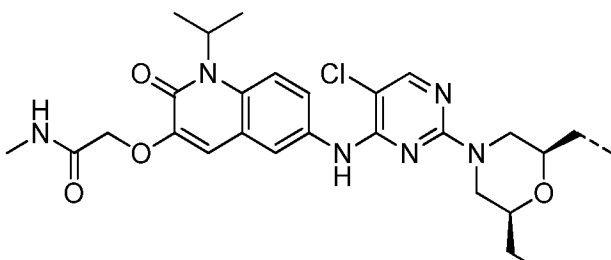
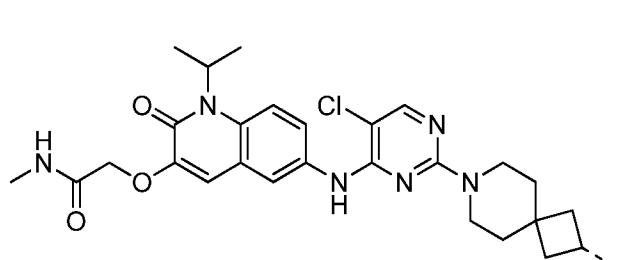
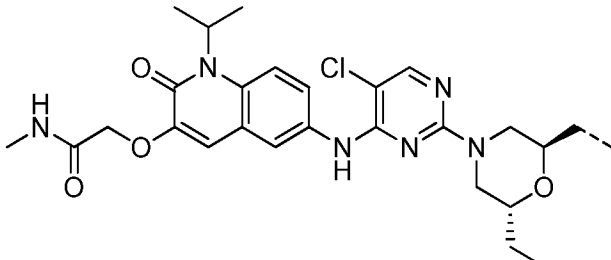
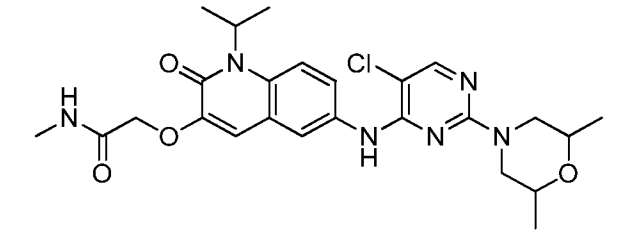
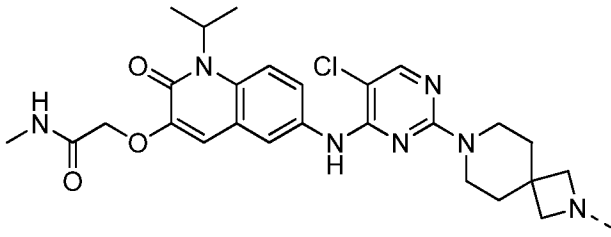
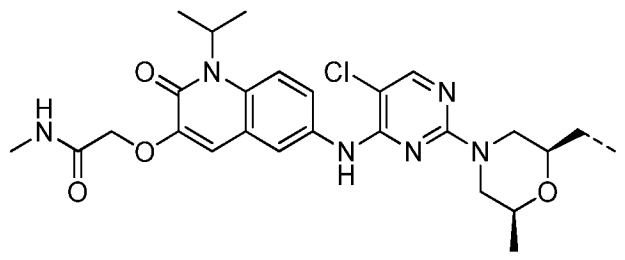
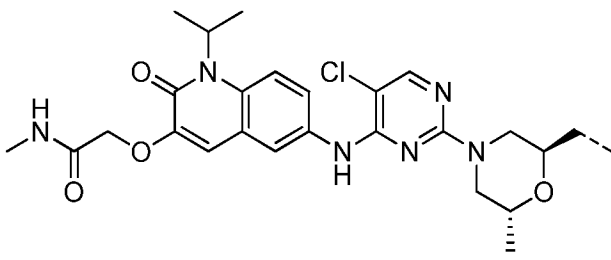


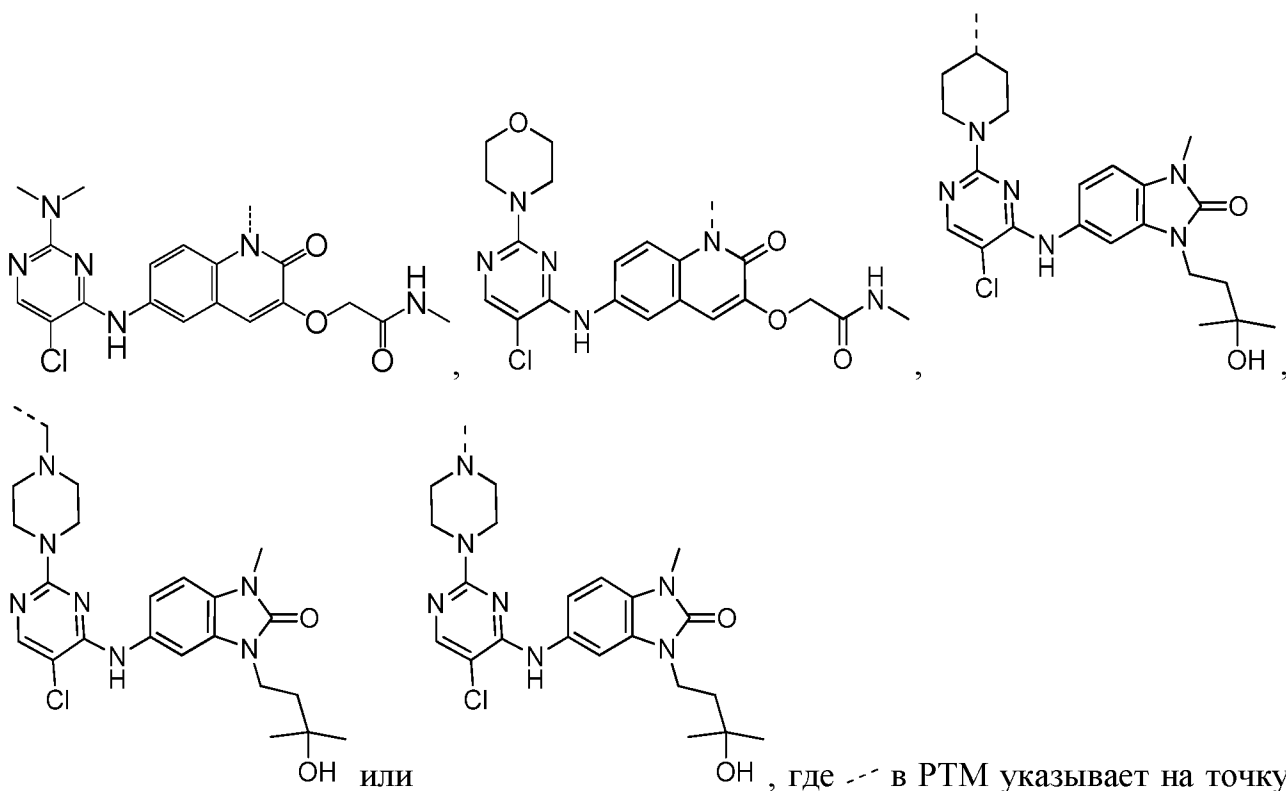






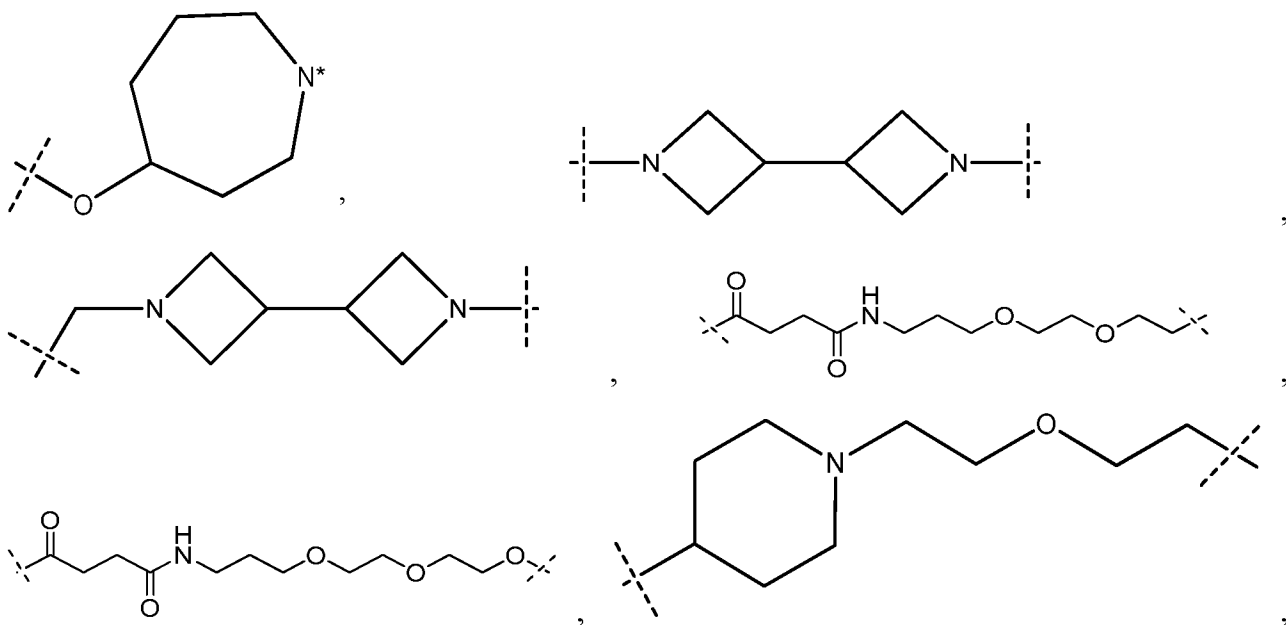


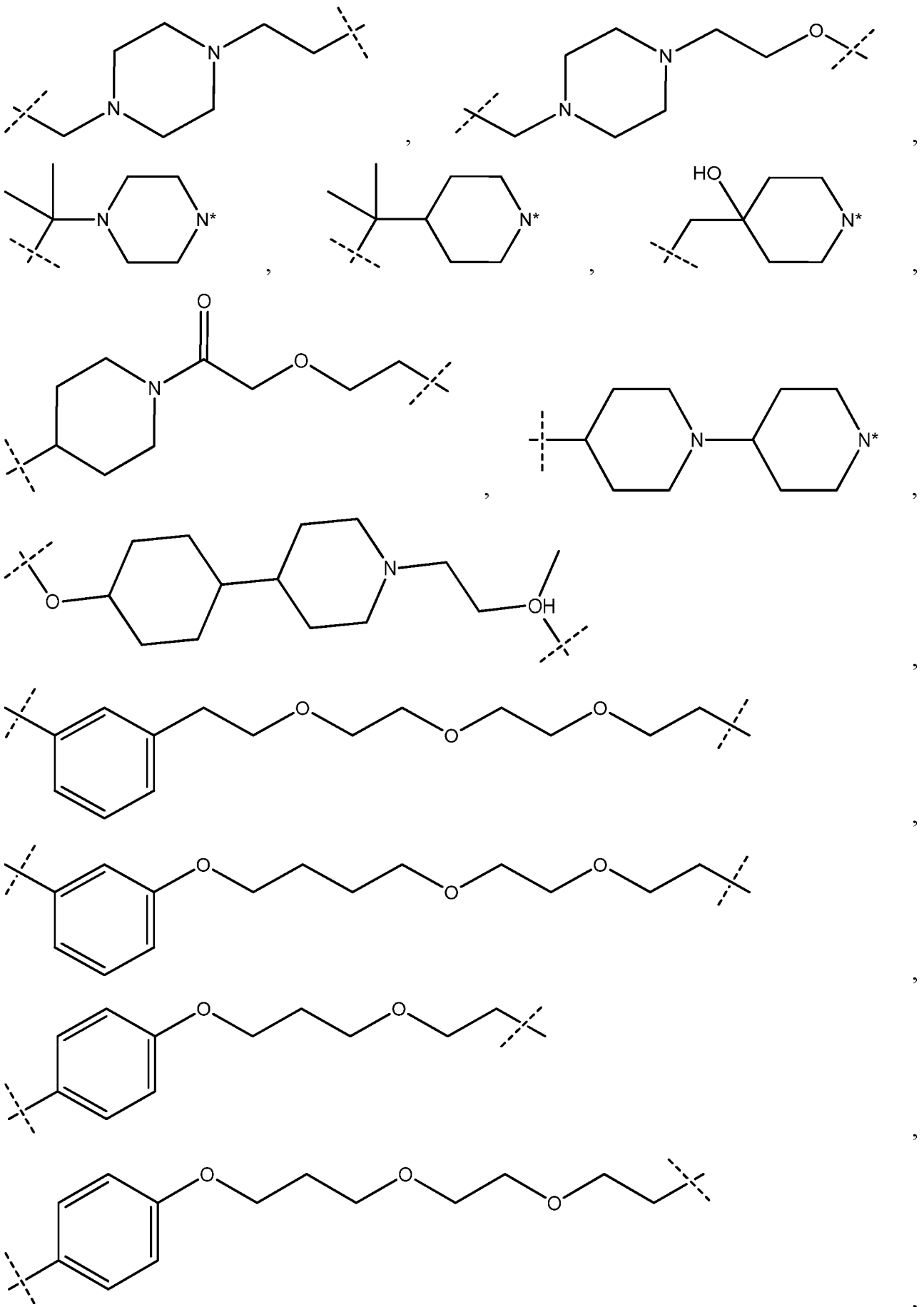


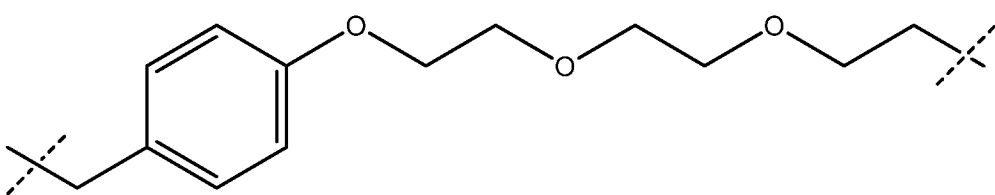
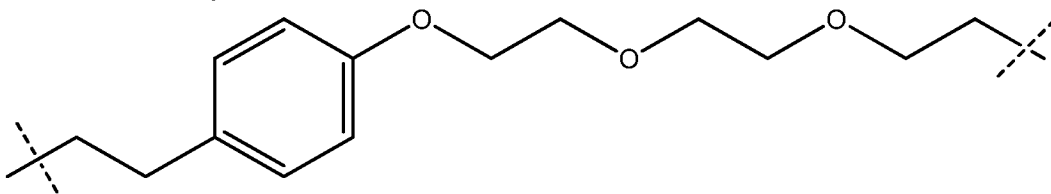
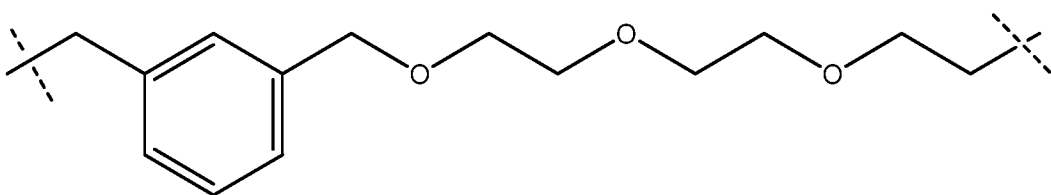
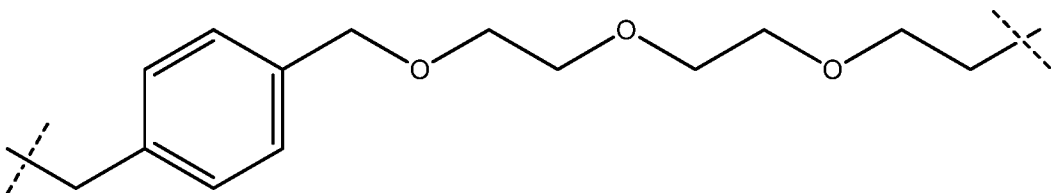
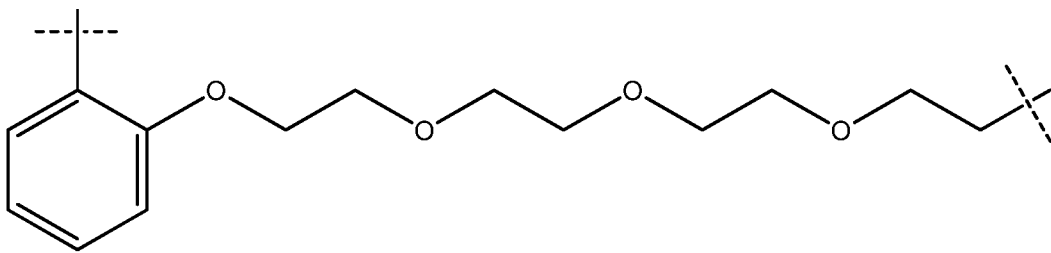
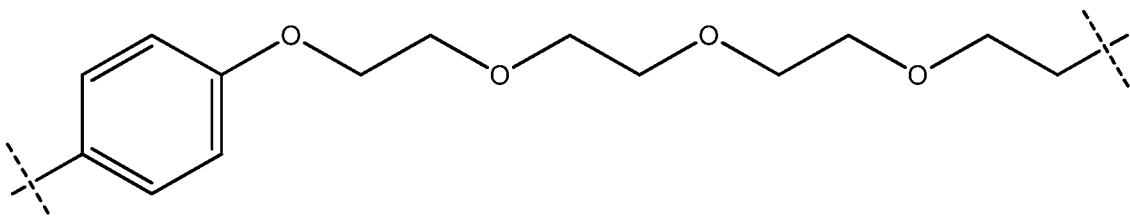
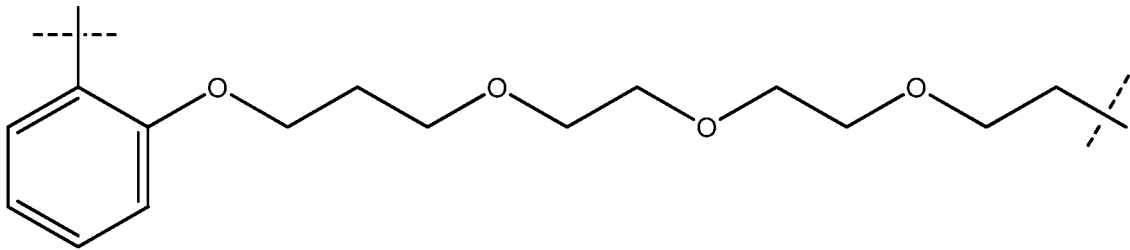
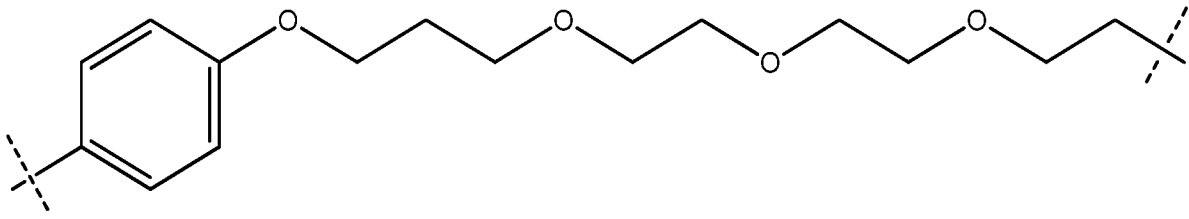


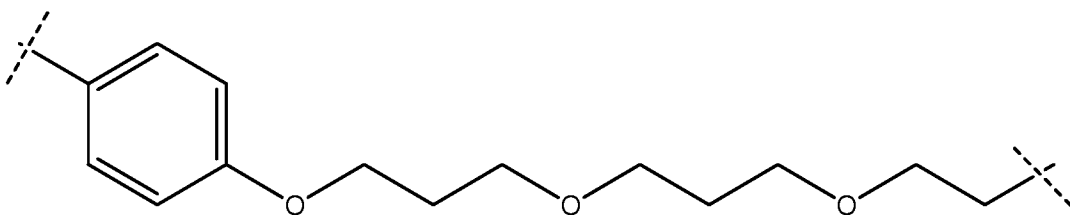
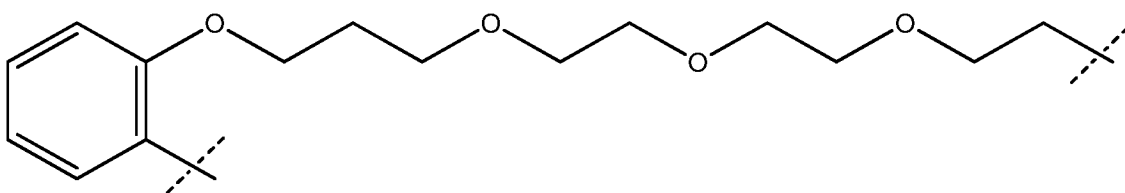
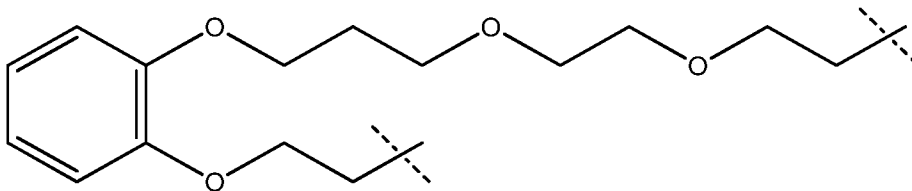
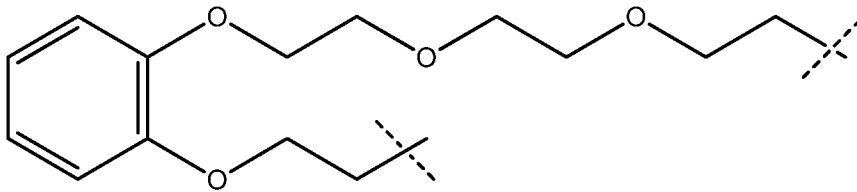
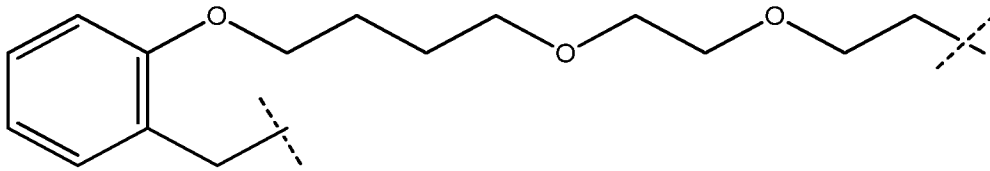
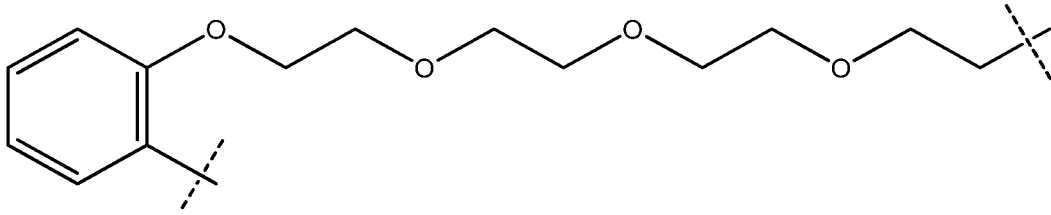
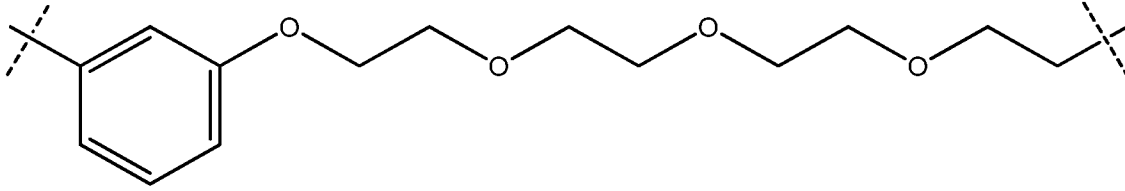
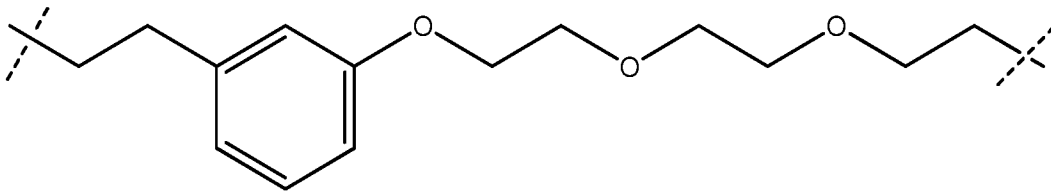
присоединения к линкерной группе (L) или ULM, а представляет собой связь, которая может обеспечивать стереоспецифичность ((R) или (S)) или не обеспечивать стереоспецифичность;

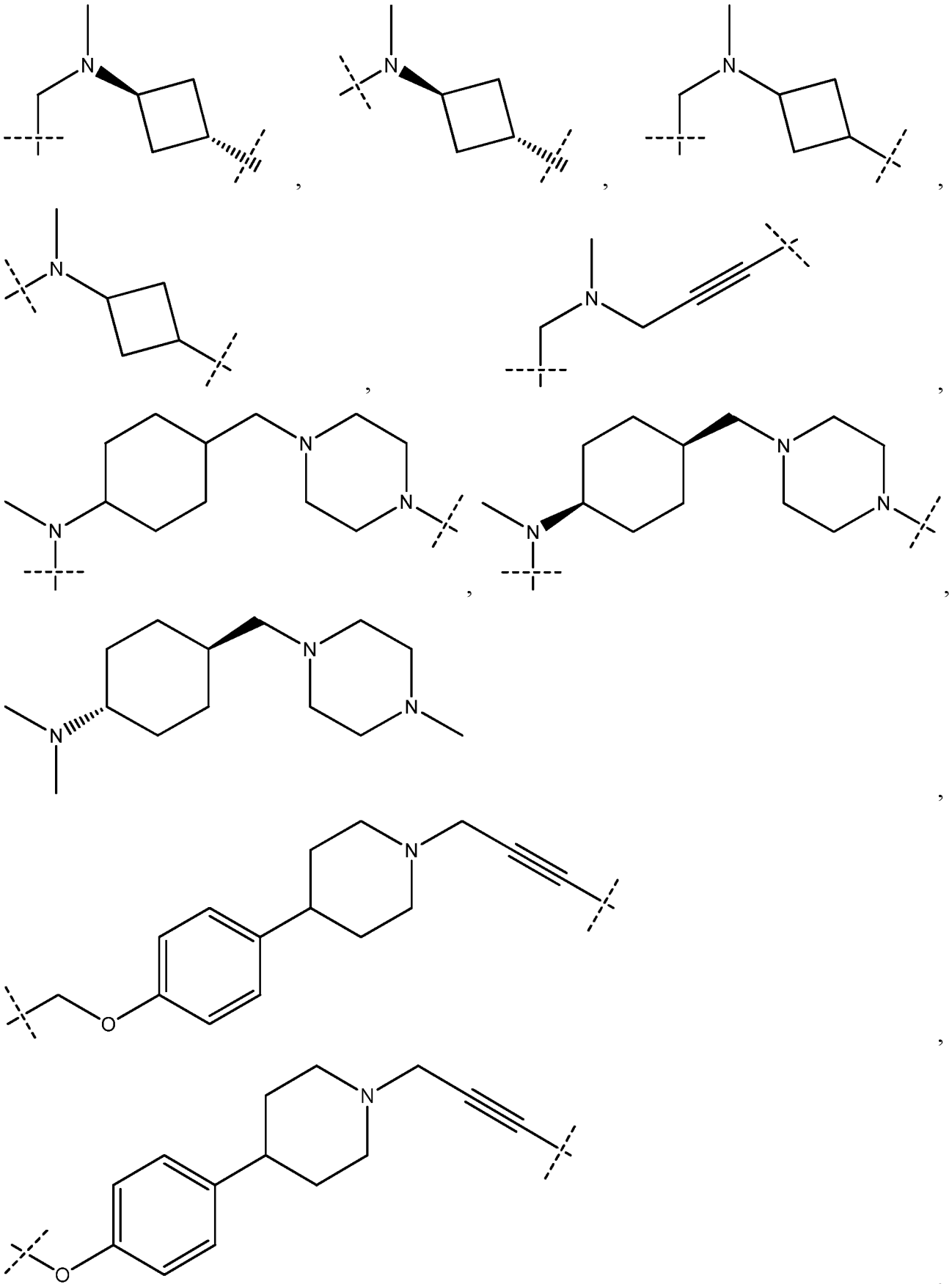
(с) L представляет собой линкерную группу (L), выбранную из:

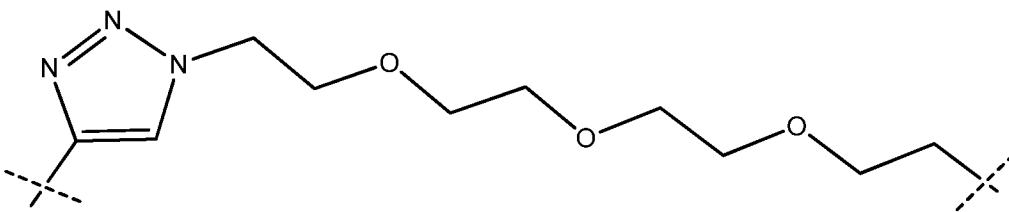
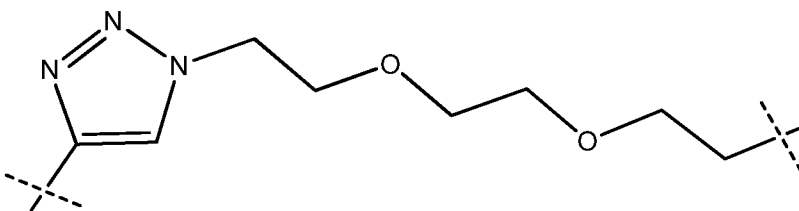
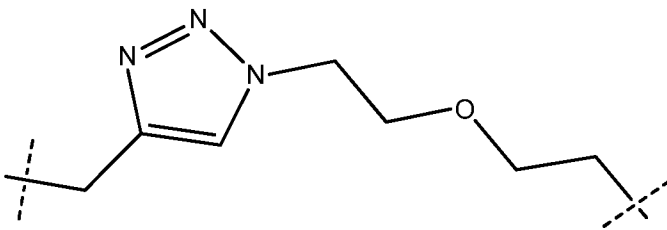
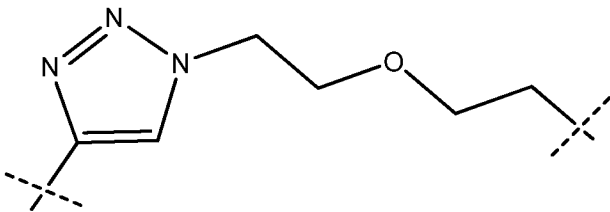
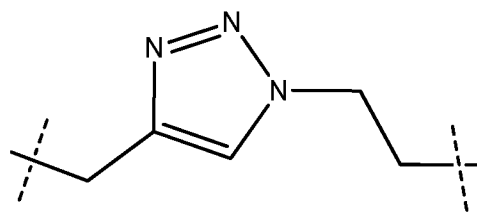
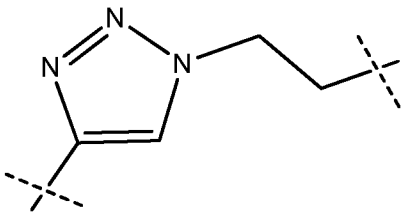
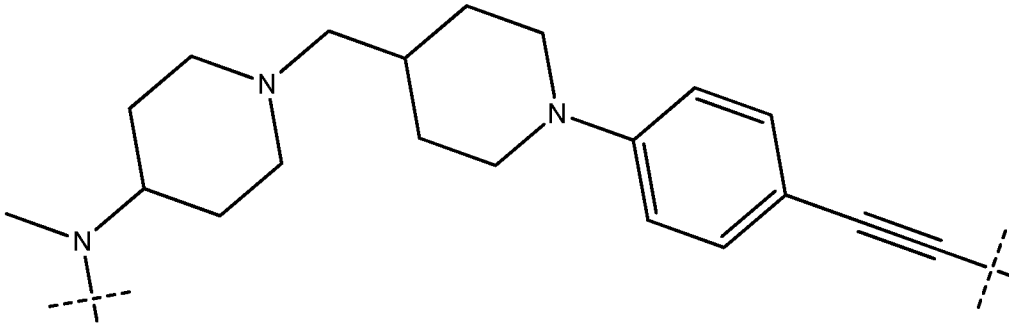
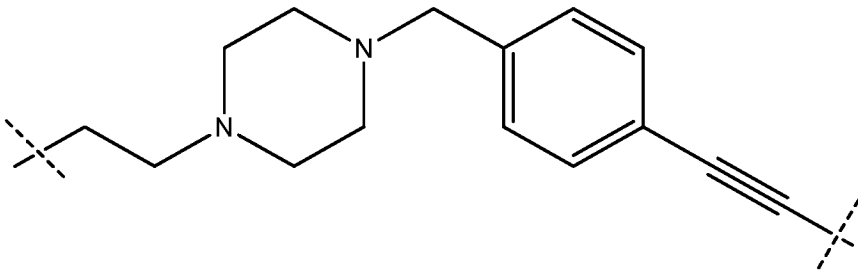


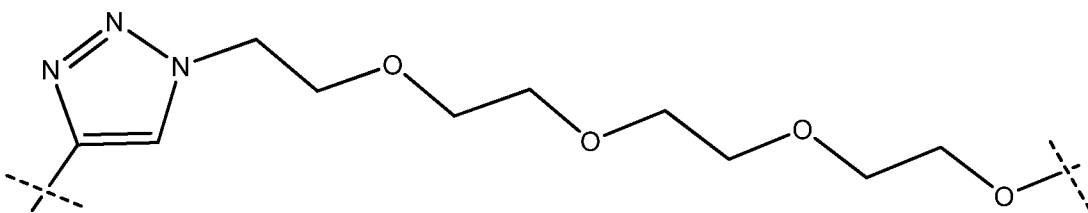
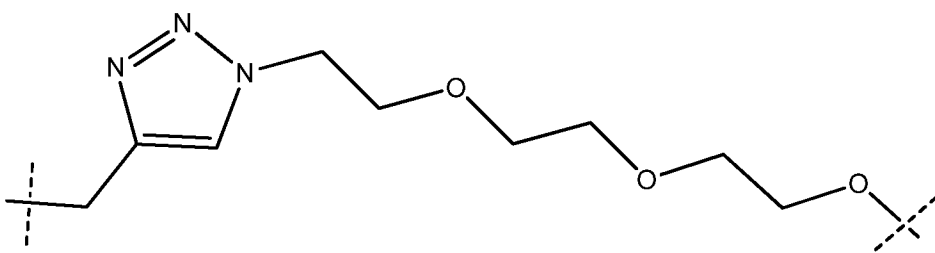
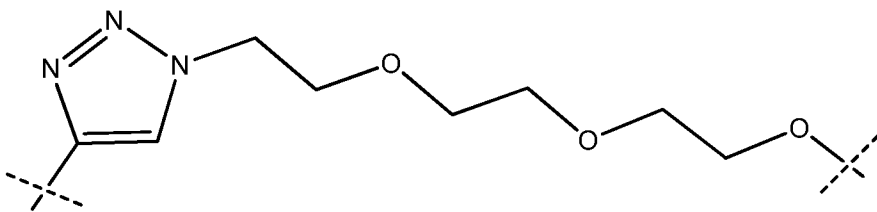
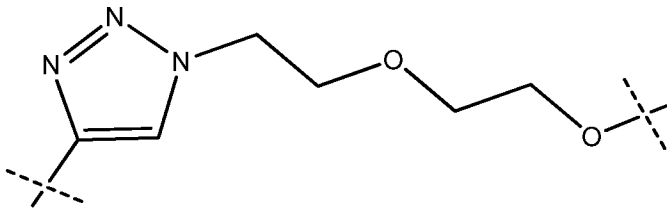
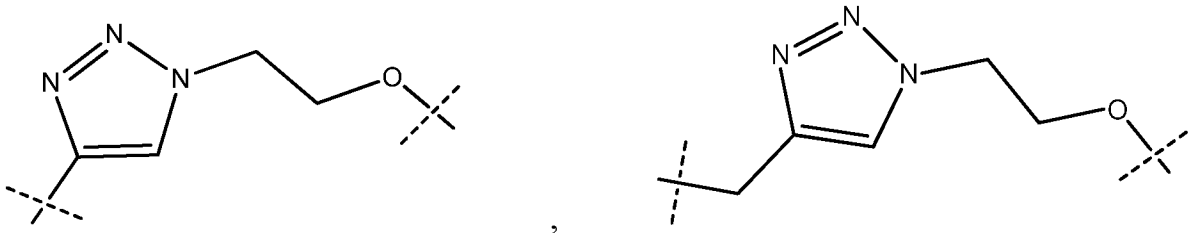
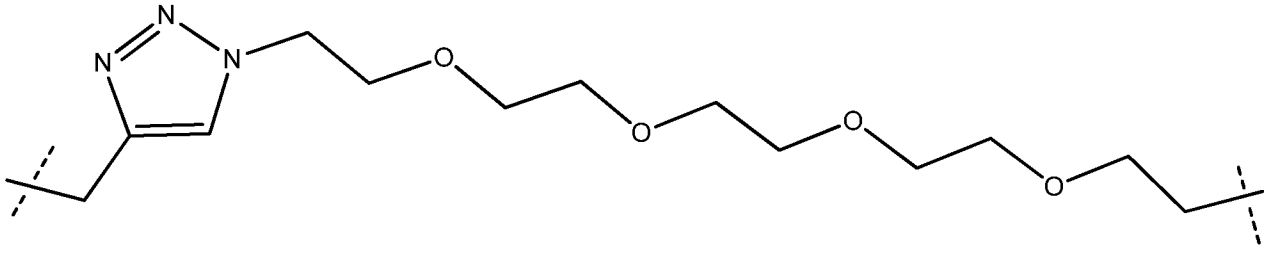
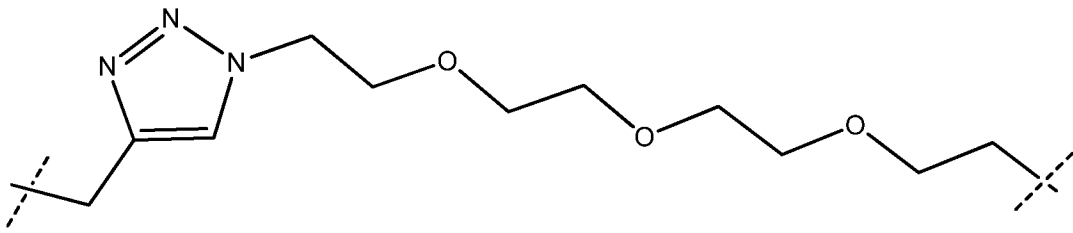


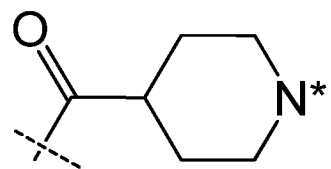
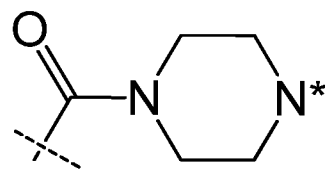
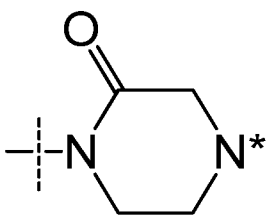
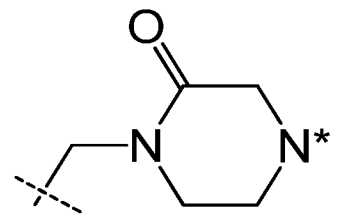
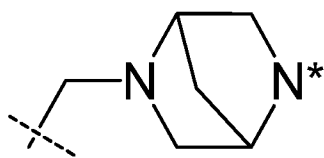
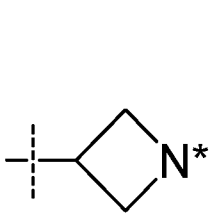
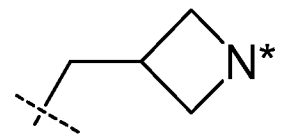
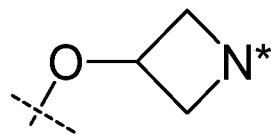
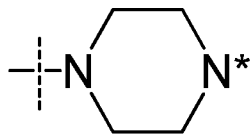
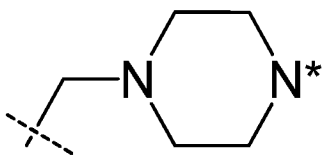
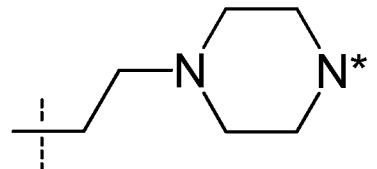
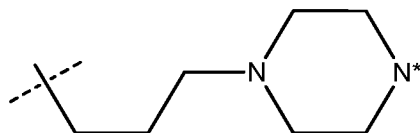
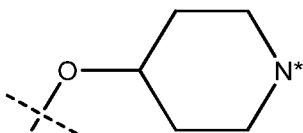
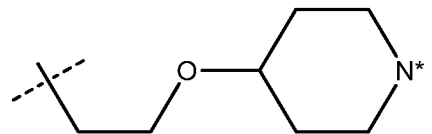
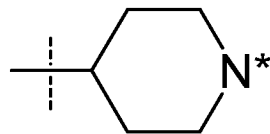
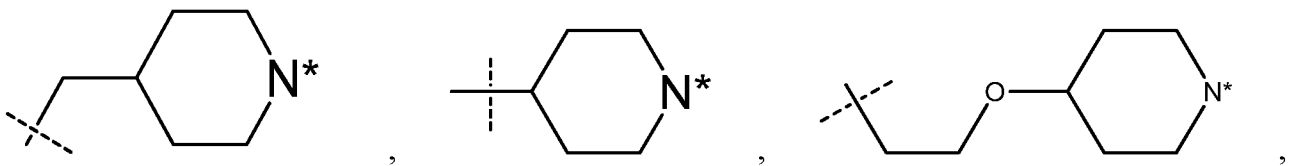
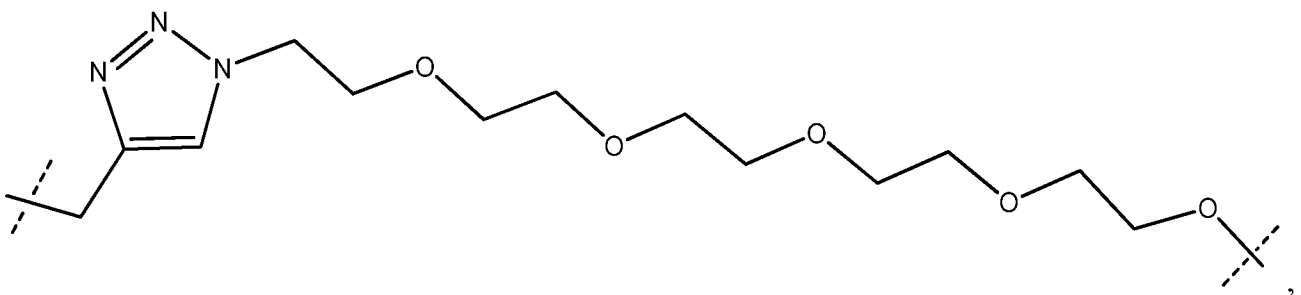
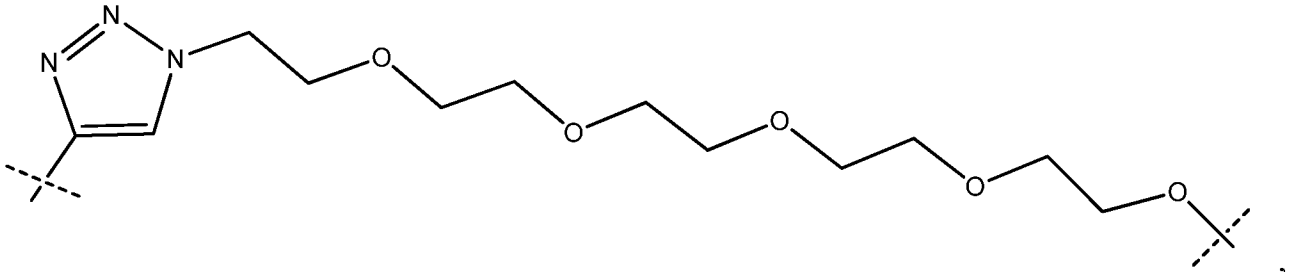
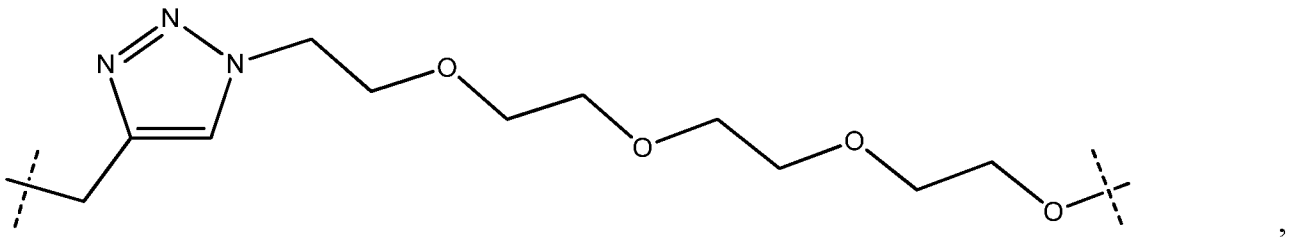


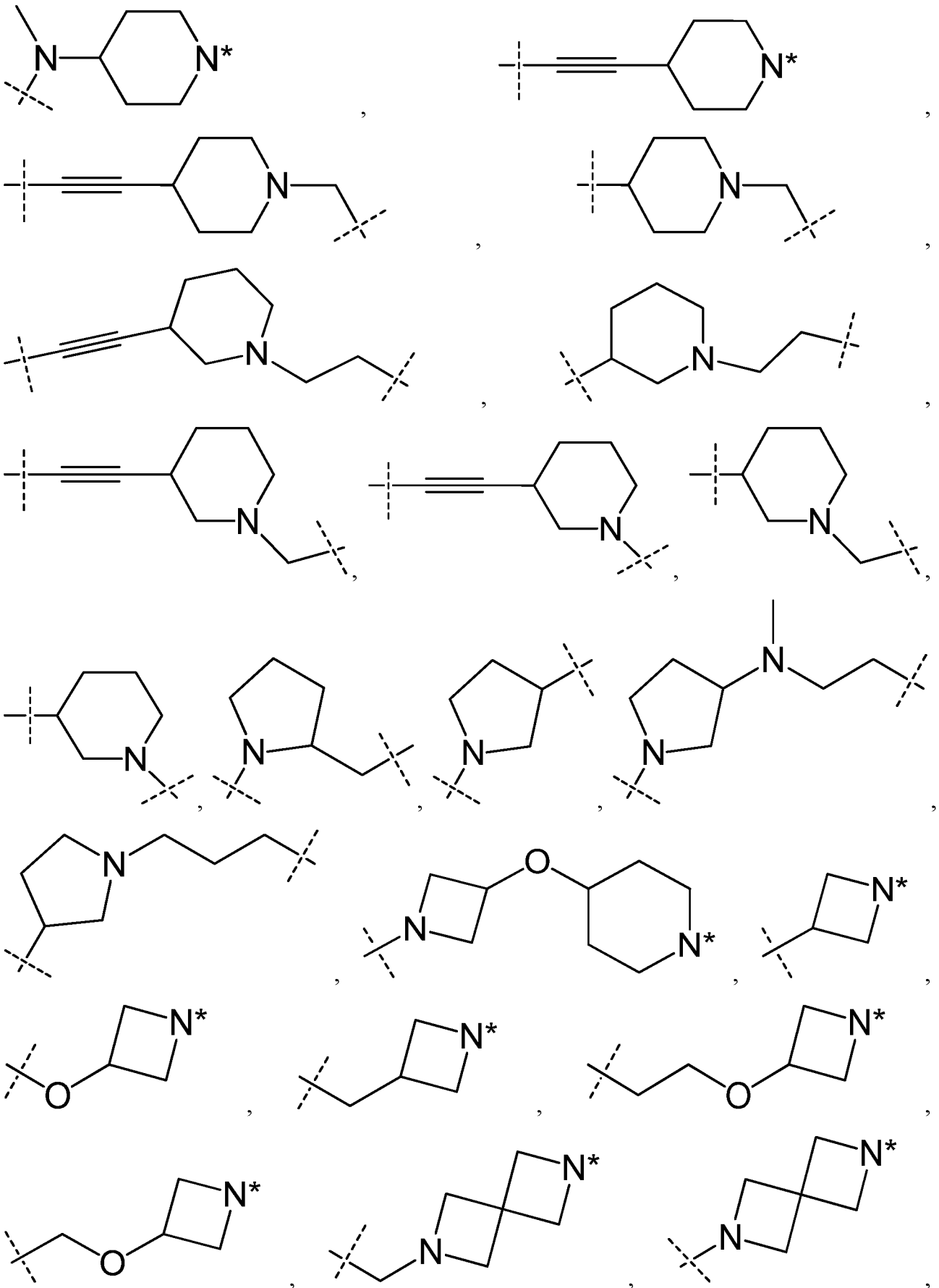


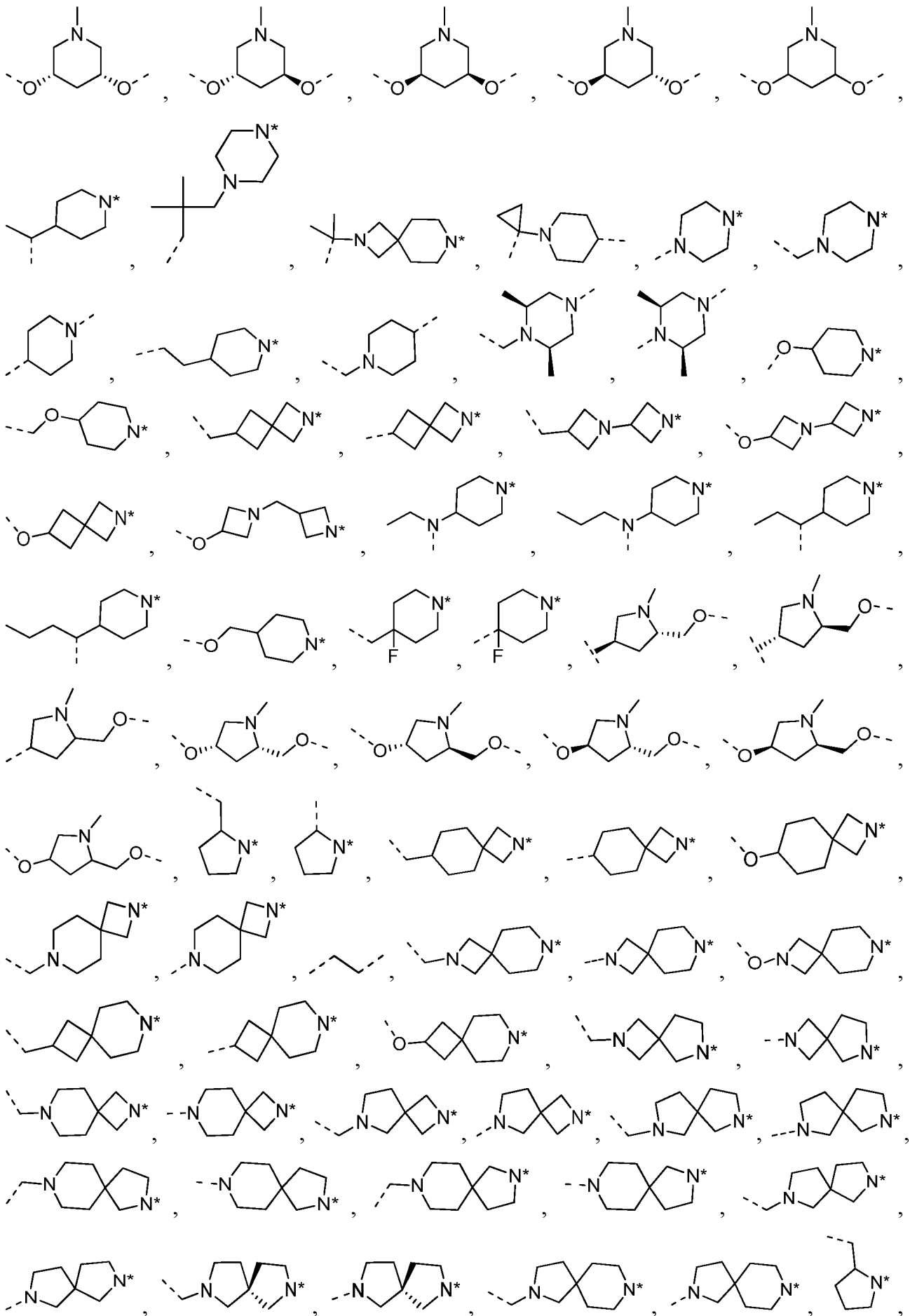


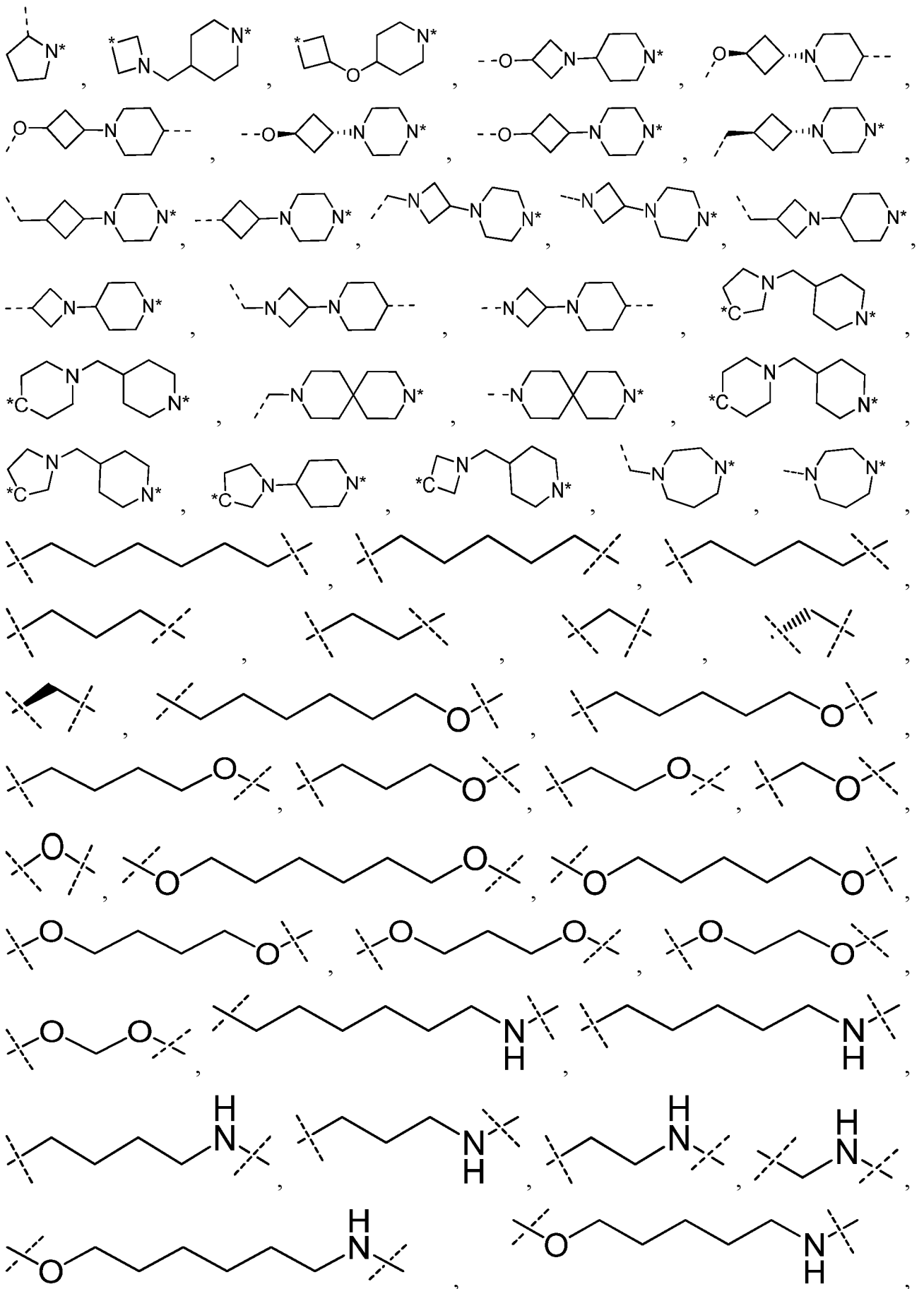


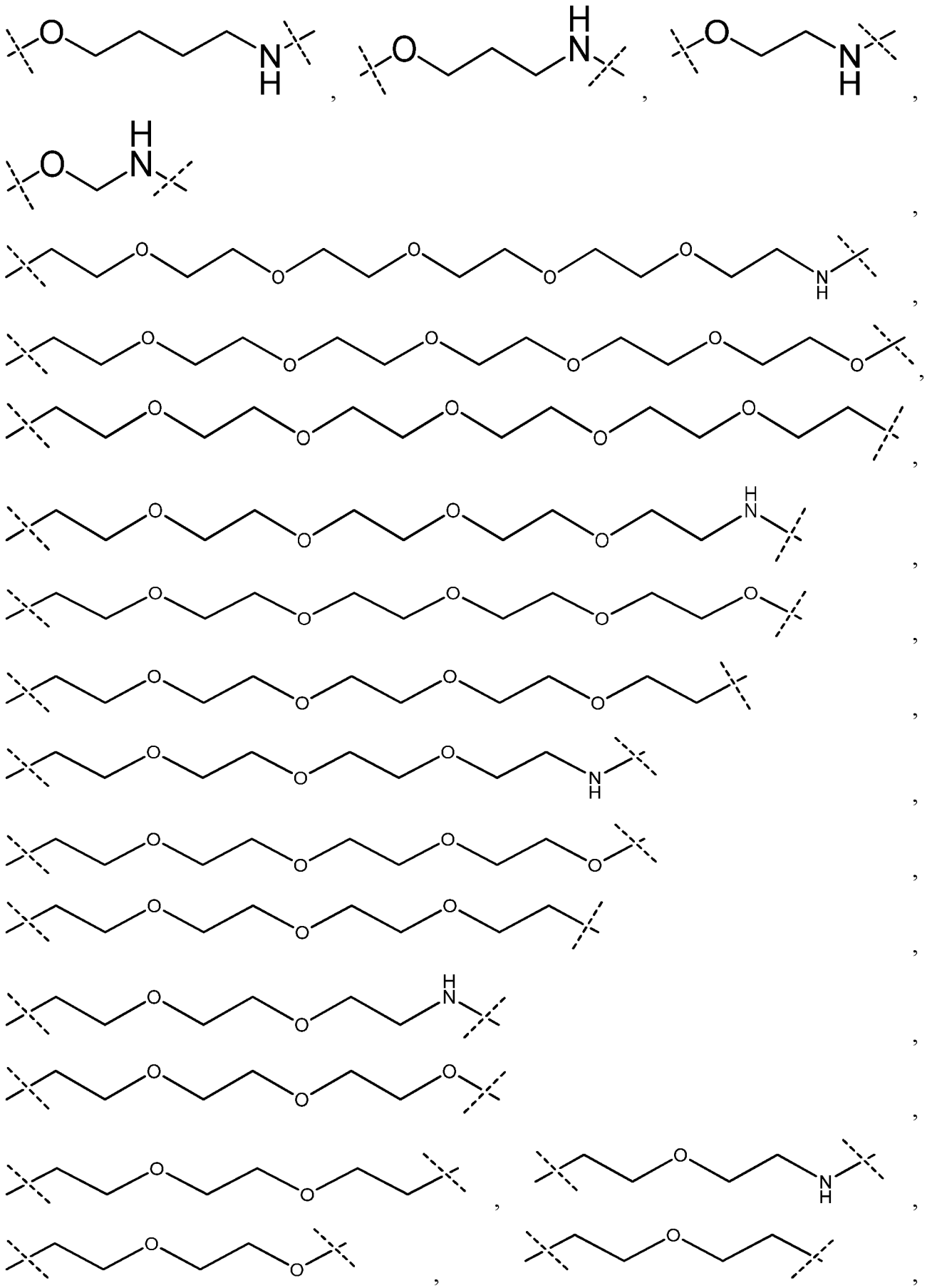


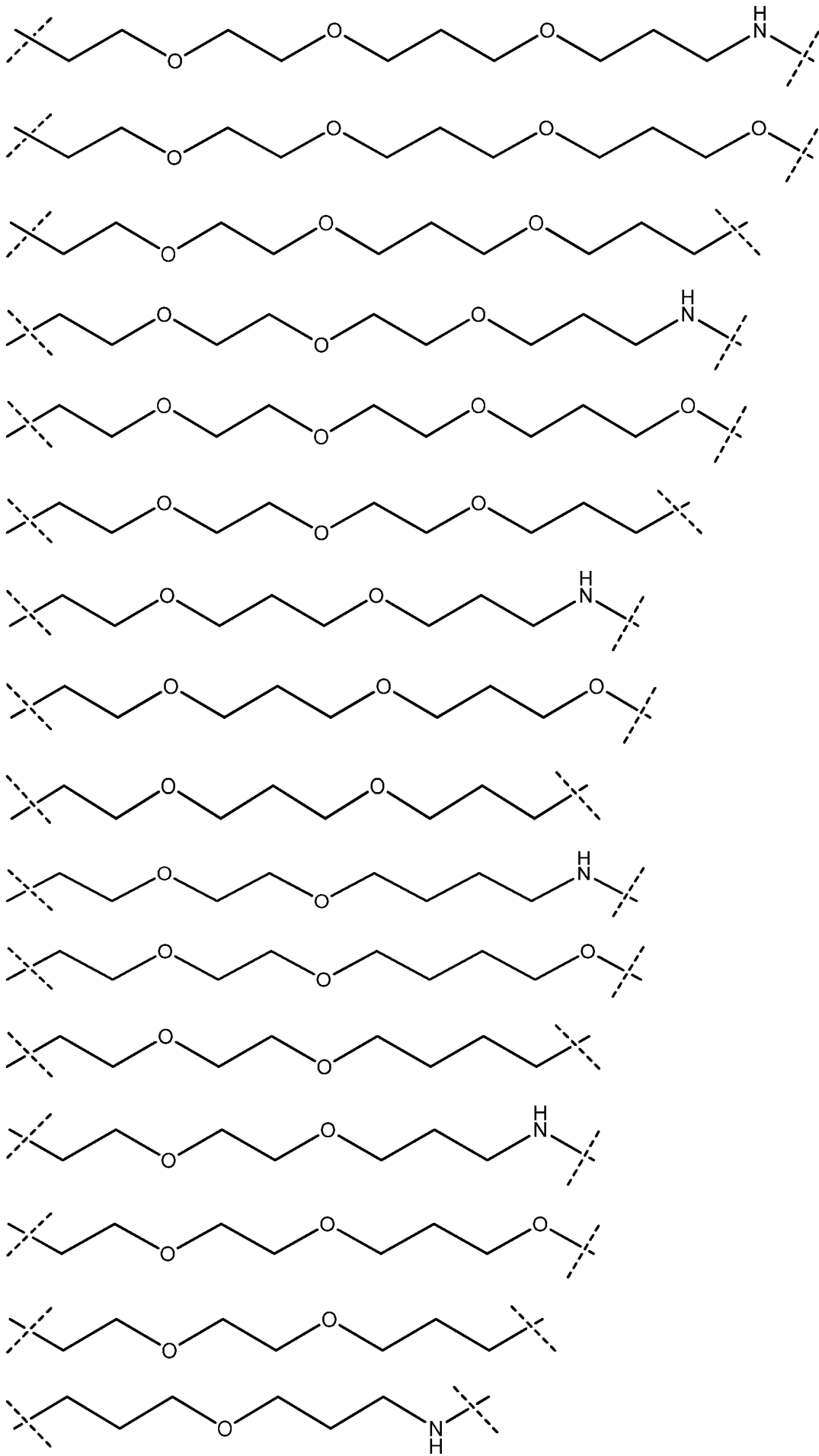


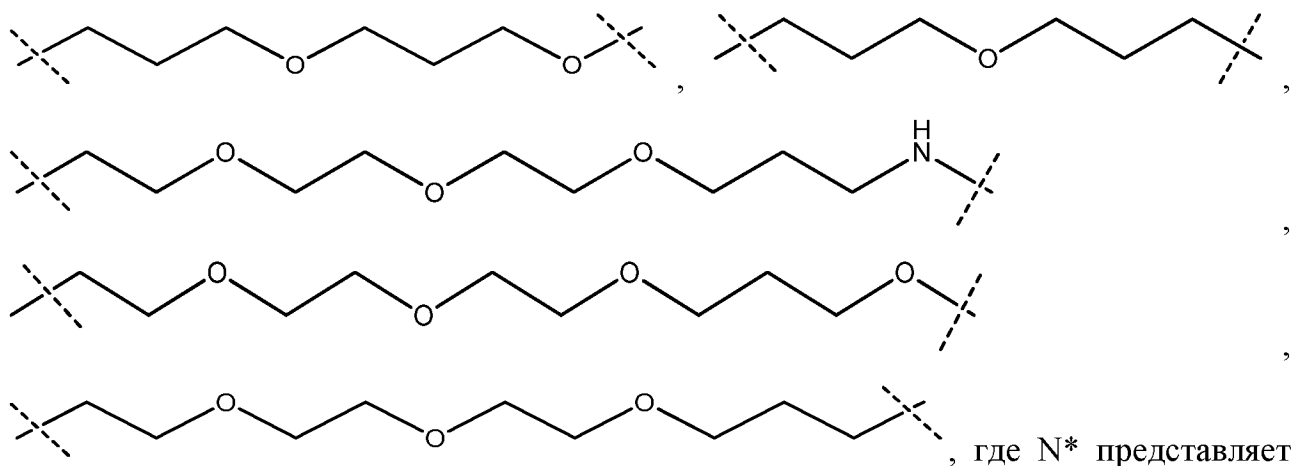












или

(d) их комбинацией.

23. Соединение по п. 1, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

PTM представляет собой PTM, выбранный из соединения из таблицы 1 (например, выбранный из иллюстративных соединений 1—543);

ULM представляет собой ULM, выбранный из соединения из таблицы 1 (например, выбранный из иллюстративных соединений 1—543); и

L представляет собой L, выбранный из соединения из таблицы 1 (например, выбранный из иллюстративных соединений 1—543).

24. Бифункциональное соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из таблицы 1 (например, иллюстративных соединений 1—543).

25. Композиция, содержащая эффективное количество бифункционального соединения по любому из пп. 1—24 и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Композиция по п. 25, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно из дополнительного биологически активного средства или другого бифункционального соединения по любому из пп. 1—24.

27. Композиция по п. 26, где дополнительное биологически активное средство представляет собой противораковое средство.

28. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1—24, для лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ предусматривает введение композиции субъекту, нуждающемуся в этом, где соединение является эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

29. Композиция по п. 28, где заболевание или нарушение ассоциировано с накоплением и агрегацией BCL6.

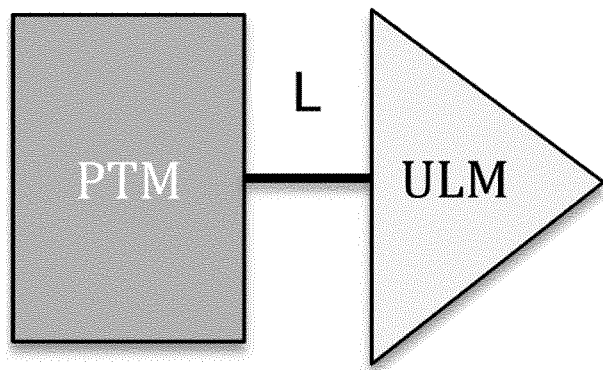
30. Композиция по п. 28 или п. 29, где заболевание или нарушение представляет собой рак, ассоциированный с накоплением и агрегацией BCL6.

31. Композиция по любому из пп. 28—30, 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 взрослых, ALL из пре-В-клеток, виды лимфомы из пре-В-клеток, В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный ALL, ALL,

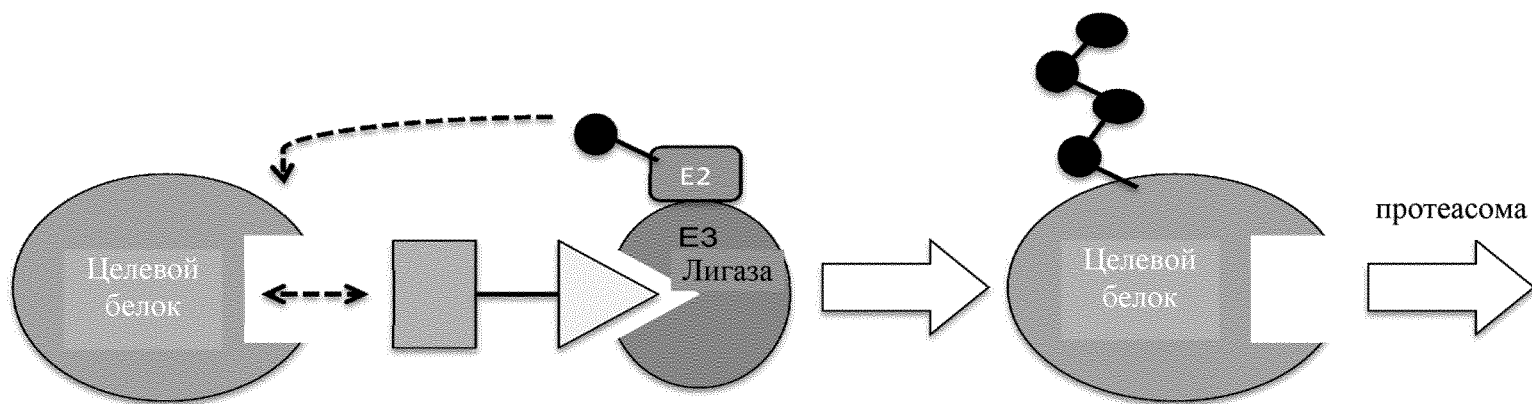
положительный по филадельфийской хромосоме, СМЛ, положительный по филадельфийской хромосоме, фолликулярную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, немелкоклеточный рак легкого.

32. Композиция по любому из пп. 28—31, 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, немелкоклеточный рак легкого.

Фиг. 1А



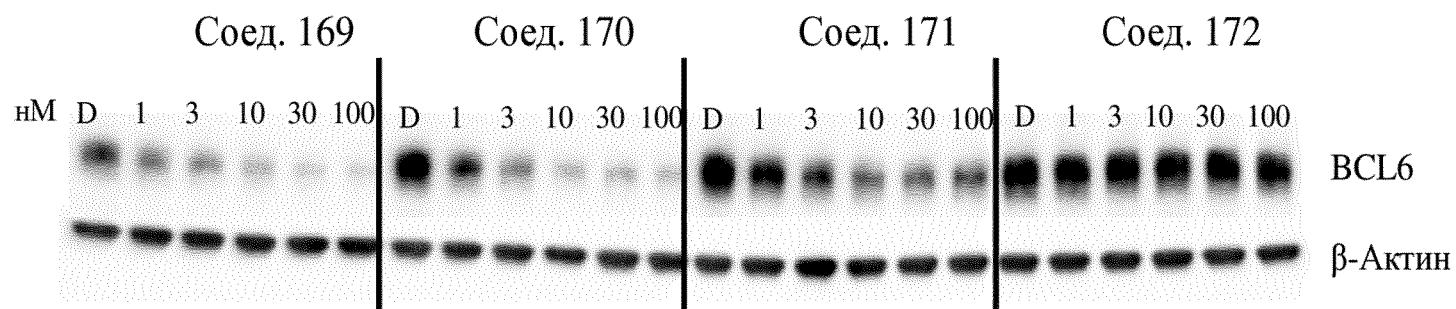
Фиг. 1В



Разрушенный целевой белок

Фиг. 2А

Разрушение BCL6 в клетках Фаража через 24 часа после обработки



Фиг. 2В

Разрушение BCL6 в клетках Фаража через 24 часа после обработки

